

# CRYSTAL OF INDOLE DERIVATIVE HAVING PIPERIDINE RING AND PROCESS FOR PRODUCTION THEREOF

Publication number: WO2006121104 (A1)

Publication date: 2006-11-16

Inventor(s): SAKAGUCHI TAKAHISA [JP]; SUZUKI YUICHI [JP]; ITO KOICHI [JP]; NIJIMA JUN [JP]; MIYAZAWA MAMORU [JP]; SHIMIZU TOSHIKAZU [JP]; GOTODA MASA HARU [JP]; SUZUKI NAKKO [JP]; HASEBE TAKASHI [US] +

Applicant(s): FISAI R&D MAN CO LTD [JP]; SAKAGUCHI TAKAHISA [JP]; SUZUKI YUICHI [JP]; ITO KOICHI [JP]; NIJIMA JUN [JP]; MIYAZAWA MAMORU [JP]; SHIMIZU TOSHIKAZU [JP]; GOTODA MASA HARU [JP]; SUZUKI NAKKO [JP]; HASEBE TAKASHI [US] +

Classification:

- International: C07D405/14; A61K31/454; A61P1/08; A61P1/14; A61P1/10; A61P1/12; A61P13/00; A61P15/00; A61P25/00; A61P25/15; A61P25/20; A61P25/22; A61P25/26; A61P25/30; A61P25/34; A61P29/00; A61P43/00; C07D405/00; A61K31/4523; A61P1/00; A61P7/00; A61P13/00; A61P15/00; A61P25/00; A61P29/00; A61P43/00

- European: C07D401/04; C07D405/14

Application number: WO2006JP309459 20060511

Priority number(s): WO2005JP06632 20050511; US20050126209 20050511; JP20050325712 20051110

Also published as:

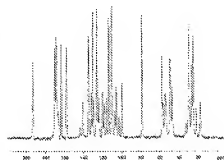
EP1890994 (A1)  
KR20080007649 (A)  
CA2607639 (A1)  
AU2006244914 (A1)

Cited documents:

WO03059351 (A1)  
WO2004009548 (A1)  
WO9843956 (A1)  
JP2002114684 (A)  
WO9906364 (A1)

Abstract of WO 2006121104 (A1)

A crystal of 1-[1-(2-(7-methoxy-2,2-dimethyl-4-oxochroman-8-yl)-ethyl)piperidin-4-yl]-N-methyl-1H-indole-5-carboxamide fumarate which has peaks at chemical shifts of about 124.0 ppm and about 26.8 ppm in a <sup>13</sup>C solid NMR spectrum.



Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

(19) 世界的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2006 年 11 月 16 日 (16.11.2006)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2006/121104 A1

## (51) 国際特許分類:

C07D 405/14 (2006.01) A61P 25/18 (2006.01)  
A61K 31/454 (2006.01) A61P 25/20 (2006.01)  
A61P 1/08 (2006.01) A61P 25/22 (2006.01)  
A61P 1/14 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)  
A61P 7/10 (2006.01) A61P 25/30 (2006.01)  
A61P 7/12 (2006.01) A61P 25/34 (2006.01)  
A61P 13/00 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)  
A61P 15/00 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)  
A61P 25/06 (2006.01)

## (30) 優先権データ:

PCT/JP2005/008632  
2005 年 5 月 11 日 (11.05.2005) JP  
11/126,209 2005 年 5 月 11 日 (11.05.2005) US  
特願 2005-325712  
2005 年 11 月 10 日 (10.11.2005) JP

(21) 国際出願番号: PCT/JP2006/309459

(22) 国際出願日: 2006 年 5 月 11 日 (11.05.2006)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): エーザ  
イ・アール・アンド・ディー・マネジメント株式会  
社 (EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.) [JP/JP];  
〒1128088 東京都文京区小石川 4 丁目 6 番 1 0 号  
Tokyo (JP).

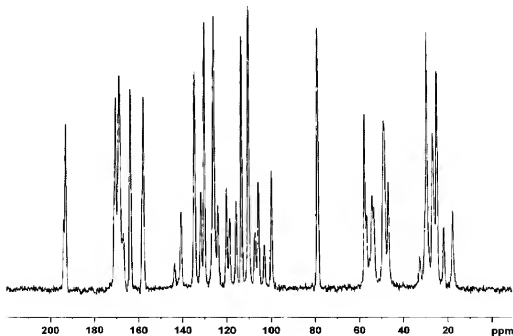
(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 坂口 貴久 (SAK-  
AGUCHI, Takahisa) [JP/JP]; 〒3002635 茨城県つくば  
市東光台 5 丁目 1 番地 3 エーザイ株式会社 筑波研究  
所内 Ibaraki (JP). 鈴木 裕一 (SUZUKI, Yutich) [JP/JP];

/ 続葉有 /

(54) Title: CRYSTAL OF INDOLE DERIVATIVE HAVING PIPERIDINE RING AND PROCESS FOR PRODUCTION THEREOF

(54) 発明の名称: ピペリジン環を有するインドール誘導体の結晶およびその製法



(57) Abstract: A crystal of 1-[1-[2-(7-methoxy-2,2-dimethyl-4-oxochroman-8-yl)-ethyl]piperidin-4-yl]-N-methyl-1H-indole-6-carboxamide fumarate which has peaks at chemical shifts of about 124.0 ppm and about 26.8 ppm in a <sup>13</sup>C solid NMR spectrum.

(57) 要約: 本発明により、<sup>13</sup>C 固体 NMR スペクトルにおいて、ケミカルシフト約 124.0 ppm および約 26.8 ppm にピークを有することを特徴とする、1-[1-[2-(7-メト

/ 続葉有 /

WO 2006/121104 A1



〒3002635 茨城県つくば市東光台 5 丁目 1 番地 3  
 エーザイ株式会社 筑波研究所内 Ibaraki (JP). 伊藤 康  
 一 (ITO, Koichi) [JP/JP]; 〒3002635 茨城県つくば市東  
 光台 5 丁目 1 番地 3 エーザイ株式会社 筑波研究所内  
 Ibaraki (JP). 新島 淳 (NIJIMA, Jun) [JP/JP]; 〒3002635  
 茨城県つくば市東光台 5 丁目 1 番地 3 エーザイ株式  
 会社 筑波研究所内 Ibaraki (JP). 宮澤 守 (MIYAZAWA,  
 Mamoru) [JP/JP]; 〒3140255 茨城県神栖市砂山 2 2 番  
 地 エーザイ株式会社 鹿島事業所内 Ibaraki (JP). 清水  
 寿一 (SHIMIZU, Toshikazu) [JP/JP]; 〒3140255 茨城  
 県神栖市砂山 2 2 番地 エーザイ株式会社 鹿島事業  
 所内 Ibaraki (JP). 後藤 田 正晴 (GOTODA, Masaharu)  
 [JP/JP]; 〒3002635 茨城県つくば市東光台 5 丁目 1 番  
 地 3 エーザイ株式会社 筑波研究所内 Ibaraki (JP). 鈴木  
 直子 (SUZUKI, Naoko) [JP/JP]; 〒3001233 茨城県牛  
 久市栄町 1 丁目 5 6 番地 1 0 7 Ibaraki (JP). 長谷部  
 隆 (HASEBE, Takashi) [JP/US]; 018102447 マサチュー  
 セッツ州アンドーバー、コーポレートドライブ 4  
 エーザイリサーチインスティテュート内 Massachusetts  
 (US).

(74) 代理人: 浅村 皓, 外 (ASAMURA, Kiyoshi et al.); 〒  
 10000004 東京都千代田区大手町 2 丁目 2 番 1 号 新大  
 手町ビル 3 3 1 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が  
 可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,

BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,  
 DZ, EC, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GR, HU,  
 ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK,  
 LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW,  
 MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO,  
 RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR,  
 TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可  
 能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD,  
 SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーロパ (AT, BE, BG,  
 CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE,  
 IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),  
 OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,  
 MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受  
 領の際には再公開される。

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される  
 各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
 のガイダンスノート」を参照。

## 明 細 書

ピペリジン環を有するインドール誘導体の結晶およびその製法

### 技術分野

- [0001] 本発明は、5HT-1A拮抗作用および結合作用を有する、下部尿路症状、特に蓄尿症状の予防剤または治療剤として有用な1-[1-[2-(7-メトキシ-2, 2-ジメチル-4-オキソクロマン-8-イル)エチル]ピペリジン-4-イル]-N-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミドの結晶およびその製造方法に関する。

### 背景技術

- [0002] セロニン受容体の一つとして、5HT-1A受容体があり、5HT-1A拮抗作用や結合作用を有する化合物は、うつ病、不安症、認知障害、排尿障害などの予防もしくは治療剤として期待されている。このような化合物として、ピペリジン環を有する各種化合物が既に報告されている(特許文献1、特許文献2、特許文献3参照)。

- [0003] 特許文献1:国際公開第WO99/06384号パンフレット

特許文献2:特開2002-114684号公報

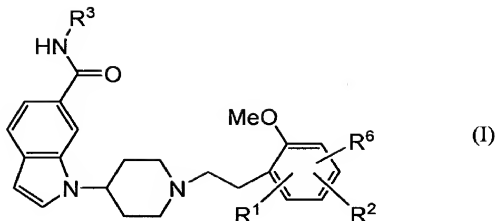
特許文献3:国際公開第WO98/43956号パンフレット

### 発明の開示

#### 発明が解決しようとする課題

- [0004] 本発明者らは、5HT-1A拮抗作用および結合作用を有する、新たなピペリジン環含有インドール誘導体として、下記一般式(I)

[化1]



[式中、 $R^1$ および $R^2$ は、隣接する置換基であって、これら置換基とその各々が結合する2つの炭素原子とが一緒になって、下記置換基群B1から選択される、1ないし4個の置換基で置換されてもよい、

- (1) 5ないし7員環式非芳香族炭化水素環基、
- (2) 5ないし7員環式非芳香族複素環基、
- (3) 6員環式芳香族炭化水素環基または
- (4) 5もしくは6員環式芳香族複素環基を形成し、

$R^3$ は、水素原子またはメチル基を示し、

$R^6$ は、下記置換基群A1から選択される置換基を示す。

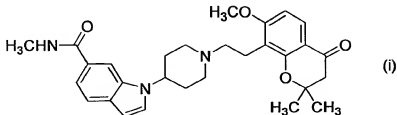
置換基群A1: (1) 水素原子、(2) ハロゲン原子、(3) シアノ基、(4) 水酸基、(5) ニトロ基、(6) カルボキシ基、(7) C3-8シクロアルキル基、(8) C2-6アルケニル基、(9) C2-6アルキニル基、(10) C1-6アルキルチオ基、(11) C1-6アルコキシカルボニル基、(12) C1-6アルキルスルホニル基、(13) C1-6アルキル基(該C1-6アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基およびC1-6アルコキシ基からなる群から選択される1ないし3個の置換基で置換されてもよい)、(14) C1-6アルコキシ基(該C1-6アルコキシ基は、1ないし3個のハロゲン原子で置換されてもよい)、(15) アミノ基(該アミノ基は、C1-6アルキル基、ホルミル基、C1-6アルカノイル基およびC1-6アルキルスルホニル基からなる群から選択される置換基で置換されてもよい)およ

び(16)カルバモイル基(該カルバモイル基は1または2個のC1-6アルキル基で置換されてもよい)。

置換基群B1: (1)水素原子、(2)ハロゲン原子、(3)シアノ基、(4)水酸基、(5)ニトロ基、(6)オキシ基、(7)カルボキシル基、(8)C3-8シクロアルキル基、(9)C2-6アルケニル基、(10)C2-6アルキニル基、(11)C1-6アルキルチオ基、(12)C1-6アルコキシカルボニル基、(13)C1-6アルキルスルホニル基、(14)C1-6アルキル基(該C1-6アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基およびC1-6アルコキシ基で置換されてもよい)、(15)C1-6アルコキシ基(該C1-6アルコキシ基は、1ないし3個のハロゲン原子で置換されてもよい)、(16)アミノ基(該アミノ基は、C1-6アルキル基、ホルミル基、C1-6アルカノイル基およびC1-6アルキルスルホニル基からなる群から選択される置換基で置換されてもよい)、(17)カルバモイル基(該カルバモイル基は、1または2個のC1-6アルキル基で置換されてもよい)、(18)C1-6アルコキシイミノ基、(19)同一炭素原子に結合する2個のC1-3アルキル基が一緒になって形成するC5-6シクロアルキル基および(20)同一炭素原子に結合する2個のC1-3アルキル基が酸素原子と共に当該炭素原子と一緒に形成するテトラヒドロピラニル基。]で表される化合物を見出し、既に特許出願している(国際出願第PCT/JP2005/008632号および米国特許出願第11/126209号)。この化合物は、5HT-1A拮抗作用および結合作用を示し、下部尿路症状、特に蓄尿症状の予防剤または治療剤として有用である。

[0005] 特に、前記一般式(I)に含まれる、下記式(i)

[化2]



で示される化合物1-{1-[2-(7-メトキシ-2,2-ジメチル-4-オキシクロマン

－8－イル)エチル]ピペリジン－4－イル}－N－メチル－1H－インドール－6－カルボキサミドが優れた作用を有するものとして期待される。

- [0006] 他方、結晶多型が存在する化合物を医薬品として用いる場合、医薬品として要求される均一な品質および一定の作用強度を確保するために、均一の結晶形を有する化合物を安定して供給することが必要である。また、保存上において、(混合、造粒などの製剤化工程において、同一品質を維持できる結晶形が望まれる。よって、医薬の有効成分が結晶性物質として得られる場合には単一の結晶形からなり、安定して良好な物性を持ち、金属等の不純物を含まないことが望ましい。また、そのような結晶を安定して工業的規模で製造できる方法の開発も望まれていた。

そこで、本発明は、前記式(i)で表される化合物(i)のフマル酸塩または酒石酸塩の結晶およびそれらの製造方法を提供することを目的とする。

#### 課題を解決するための手段

- [0007] 本発明者らは、精力的に研究を重ねた結果、化合物(i)のフマル酸塩または酒石酸塩の結晶およびそれらの製造方法を見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は

(1) 1－{1－[2－(7－メトキシ－2, 2－ジメチル－4－オキソクロマン－8－イル)エチル]ピペリジン－4－イル}－N－メチル－1H－インドール－6－カルボキサミド フマル酸塩の結晶、

(2)  $^{13}\text{C}$ 固体NMRスペクトルにおいて、ケミカルシフト約124.0ppmおよび約26.8ppmにピークを有する、1－{1－[2－(7－メトキシ－2, 2－ジメチル－4－オキソクロマン－8－イル)エチル]ピペリジン－4－イル}－N－メチル－1H－インドール－6－カルボキサミド フマル酸塩の結晶(A型)、

(3)  $^{13}\text{C}$ 固体NMRスペクトルにおいて、ケミカルシフト約143.8ppmおよび約32.8ppmにピークを有する、1－{1－[2－(7－メトキシ－2, 2－ジメチル－4－オキソクロマン－8－イル)エチル]ピペリジン－4－イル}－N－メチル－1H－インドール－6－カルボキサミド フマル酸塩の結晶(B型)、

(4)  $^{13}\text{C}$ 固体NMRスペクトルにおいて、ケミカルシフト約190.5ppmおよび約138.0ppmにピークを有する、1－{1－[2－(7－メトキシ－2, 2－ジメチル－4－オキソク

ロマン-8-イル)エチル]ピペリジン-4-イル}-N-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミド フマル酸塩の結晶(D型)、

(5)粉末X線回折において、回折角度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )  $18.2^\circ$  および  $30.9^\circ$  に回折ピークを有する、1-{1-[2-(7-メトキシ-2,2-ジメチル-4-オキシクロマン-8-イル)エチル]ピペリジン-4-イル}-N-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミド フマル酸塩の結晶(A型)、

(6)粉末X線回折において、回折角度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )  $27.6^\circ$  および  $32.7^\circ$  に回折ピークを有する、1-{1-[2-(7-メトキシ-2,2-ジメチル-4-オキシクロマン-8-イル)エチル]ピペリジン-4-イル}-N-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミド フマル酸塩の結晶(B型)、

(7)粉末X線回折において、回折角度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )  $9.8^\circ$  および  $19.7^\circ$  に回折ピークを有する、1-{1-[2-(7-メトキシ-2,2-ジメチル-4-オキシクロマン-8-イル)エチル]ピペリジン-4-イル}-N-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミド フマル酸塩の結晶(C型)、

(8)粉末X線回折において、回折角度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )  $8.3^\circ$  および  $14.0^\circ$  に回折ピークを有する、1-{1-[2-(7-メトキシ-2,2-ジメチル-4-オキシクロマン-8-イル)エチル]ピペリジン-4-イル}-N-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミド フマル酸塩の結晶(D型)、

(9)1-{1-[2-(7-メトキシ-2,2-ジメチル-4-オキシクロマン-8-イル)エチル]ピペリジン-4-イル}-N-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミド フマル酸塩をアセトンおよび水の混合溶媒に加熱溶解した後、冷却することにより析出した結晶を濾別することを含む、上記(2)または(5)記載の結晶(A型)の製造方法、

(10)1-{1-[2-(7-メトキシ-2,2-ジメチル-4-オキシクロマン-8-イル)エチル]ピペリジン-4-イル}-N-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミド フマル酸塩をn-プロパノールおよび水の混合溶媒に加熱溶解した後、冷却することにより析出した結晶を濾別することを含む、上記(3)または(6)記載の結晶(B型)の製造方法、

(11)1-{1-[2-(7-メトキシ-2,2-ジメチル-4-オキシクロマン-8-イル)



エチル]ピペリジシン-4-イル}-N-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミド  
フマル酸塩をメタノールおよび水の混合溶媒に加熱溶解した後、冷却することにより  
析出した結晶を濾別することを含む、上記(7)記載の結晶(C型)の製造方法、

(12) 1-{1-[2-(7-メトキシ-2, 2-ジメチル-4-オキソクロマン-8-イル)  
エチル]ピペリジシン-4-イル}-N-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミド  
フマル酸塩をアルコール系溶媒、アミド系溶媒もしくはエステル系溶媒またはそれら  
の混合溶媒に加熱溶解した後、冷却することにより析出した結晶を濾別することを含  
む、上記(4)または(8)記載の結晶(D型)の製造方法、

(13) 1-{1-[2-(7-メトキシ-2, 2-ジメチル-4-オキソクロマン-8-イル)  
エチル]ピペリジシン-4-イル}-N-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミド  
酒石酸塩の結晶、

(14) 1-{1-[2-(7-メトキシ-2, 2-ジメチル-4-オキソクロマン-8-イル)  
エチル]ピペリジシン-4-イル}-N-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミド  
酒石酸塩をメタノールと水との混合溶媒に溶解した後、上記混合溶媒を留去すること  
を含む、上記(14)記載の結晶の製造方法、

(15) 上記(1)ないし(8)および(13)のいずれかに記載の結晶を有効成分として含  
む医薬組成物、

(16) 上記(1)ないし(8)および(13)のいずれかに記載の結晶を有効成分として含  
む、下部尿路疾患の予防剤または治療剤、

(17) 善尿症状の予防剤または治療剤である、上記(16)記載の剤、

(18) 頻尿もしくは尿失禁の予防剤または治療剤である、上記(16)記載の剤、

(19) 上記(1)ないし(8)および(13)のいずれかに記載の結晶を有効成分として含  
む、アルツハイマー病または老年性痴呆に伴う認知障害、学習・記憶障害または不  
安障害の予防もしくは治療剤、

(20) 上記(1)ないし(8)および(13)のいずれかに記載の結晶を有効成分として含  
む、統合失調症、感情障害、アルコールおよび/またはコカイン依存症、ニコチン摂  
取中毒もしくは喫煙中止に伴う症状もしくは視覚性注意障害の予防もしくは治療剤、  
および

(21) 上記(1)ないし(8)および(13)のいずれかに記載の結晶を有効成分として含む、睡眠障害、偏頭痛、体温調節障害、摂食障害、嘔吐、胃腸障害または性機能障害の予防もしくは治療剤、

に関する。

### 発明の効果

- [0008] 本発明により、化合物(i)に金属等の不純物を含まず、かつ単一の結晶態様として、容易に工業的規模で製造することが可能となった。本発明の結晶は、良好な物性を示し、下部尿路症状の治療剤または予防剤の有効成分として使用するのに適している。

### 図面の簡単な説明

- [0009] [図1] 1- $\{1-[2-(7\text{-メトキシ}-2, 2\text{-ジメチル}-4\text{-オキシクロマン}-8\text{-イル})$ エチル]ピペリジイン-4-イル}-N-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミドフマル酸塩(A型)の固体NMRを示す図である。

[図2] 1- $\{1-[2-(7\text{-メトキシ}-2, 2\text{-ジメチル}-4\text{-オキシクロマン}-8\text{-イル})$ エチル]ピペリジイン-4-イル}-N-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミドフマル酸塩(B型)の固体NMRを示す図である。

[図3] 1- $\{1-[2-(7\text{-メトキシ}-2, 2\text{-ジメチル}-4\text{-オキシクロマン}-8\text{-イル})$ エチル]ピペリジイン-4-イル}-N-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミドフマル酸塩(D型)の固体NMRを示す図である。

[図4] 1- $\{1-[2-(7\text{-メトキシ}-2, 2\text{-ジメチル}-4\text{-オキシクロマン}-8\text{-イル})$ エチル]ピペリジイン-4-イル}-N-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミド酒石酸塩の固体NMRを示す図である。

[図5] 1- $\{1-[2-(7\text{-メトキシ}-2, 2\text{-ジメチル}-4\text{-オキシクロマン}-8\text{-イル})$ エチル]ピペリジイン-4-イル}-N-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミドフマル酸塩(A型)の粉末X線回折パターンを示す図である。

[図6] 1- $\{1-[2-(7\text{-メトキシ}-2, 2\text{-ジメチル}-4\text{-オキシクロマン}-8\text{-イル})$ エチル]ピペリジイン-4-イル}-N-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミドフマル酸塩(B型)の粉末X線回折パターンを示す図である。

[図7] 1-{1-[2-(7-メトキシ-2,2-ジメチル-4-オキソクロマン-8-イル)エチル]ピペリジン-4-イル}-N-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミド  
フマル酸塩 (C型) の粉末X線回折パターンを示す図である。

[図8] 1-{1-[2-(7-メトキシ-2,2-ジメチル-4-オキソクロマン-8-イル)エチル]ピペリジン-4-イル}-N-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミド  
フマル酸塩 (D型) の粉末X線回折パターンを示す図である。

[図9] 1-{1-[2-(7-メトキシ-2,2-ジメチル-4-オキソクロマン-8-イル)エチル]ピペリジン-4-イル}-N-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミド  
酒石酸塩の粉末X線の粉末X線回折パターンを示す図である。

[図10] 1-{1-[2-(7-メトキシ-2,2-ジメチル-4-オキソクロマン-8-イル)エチル]ピペリジン-4-イル}-N-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミド  
フマル酸塩結晶 (A型) の赤外吸収スペクトルを示す図である。

[図11] 1-{1-[2-(7-メトキシ-2,2-ジメチル-4-オキソクロマン-8-イル)エチル]ピペリジン-4-イル}-N-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミド  
フマル酸塩結晶 (B型) の赤外吸収スペクトルを示す図である。

[図12] 1-{1-[2-(7-メトキシ-2,2-ジメチル-4-オキソクロマン-8-イル)エチル]ピペリジン-4-イル}-N-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミド  
フマル酸塩結晶 (C型) の赤外吸収スペクトルを示す図である。

[図13] 1-{1-[2-(7-メトキシ-2,2-ジメチル-4-オキソクロマン-8-イル)エチル]ピペリジン-4-イル}-N-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミド  
フマル酸塩結晶 (D型) の赤外吸収スペクトルを示す図である。

[図14] 1-{1-[2-(7-メトキシ-2,2-ジメチル-4-オキソクロマン-8-イル)エチル]ピペリジン-4-イル}-N-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミド  
酒石酸塩結晶の赤外吸収スペクトルを示す図である。

[図15] 1-{1-[2-(7-メトキシ-2,2-ジメチル-4-オキソクロマン-8-イル)エチル]ピペリジン-4-イル}-N-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミド  
フマル酸塩結晶 (A型) の熱分析を示す図である。

[図16] 1-{1-[2-(7-メトキシ-2,2-ジメチル-4-オキソクロマン-8-イル)

エチル]ピペリジン-4-イル}-N-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミド  
フマル酸塩結晶(B型)の熱分析を示す図である。

[図17]1-{1-[2-(7-メトキシ-2,2-ジメチル-4-オキシクロマン-8-イル)  
エチル]ピペリジン-4-イル}-N-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミド  
フマル酸塩結晶(C型)の熱分析を示す図である。

[図18]1-{1-[2-(7-メトキシ-2,2-ジメチル-4-オキシクロマン-8-イル)  
エチル]ピペリジン-4-イル}-N-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミド  
フマル酸塩結晶(D型)の熱分析を示す図である。

[図19]1-{1-[2-(7-メトキシ-2,2-ジメチル-4-オキシクロマン-8-イル)  
エチル]ピペリジン-4-イル}-N-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミド  
酒石酸塩結晶の熱分析を示す図である。

発明を実施するための最良の形態

[0010] 以下、本発明の内容について詳細に説明する。

本発明にかかる、化合物(i)のフマル酸塩の、A型ないしD型結晶および酒石酸塩  
の結晶の物理的データ、すなわち、固体NMR、粉末X線回折、赤外吸収スペクトル  
、熱分析を以下に示す。

[0011] 固体NMR

測定条件

装置:AVANCE 400MHz(Bruker, Switzerland)

プローブ:7mm-CP/MAS(Bruker)

NMRセル径:7mm

回転数:6000回転/秒

積算回数:フマル酸塩 A型2048回、B型1954回、D型2048回、酒石  
酸塩1024回

待ち時間:10秒

コンタクトタイム:5000マイクロ秒

外部標準:グリシンのカルボニル炭素のケミカルシフトを176.03ppmとし  
た。

[0012] フマル酸塩のA型、B型、D型および酒石酸塩結晶の固体NMRの測定結果をそれぞれ図1から図4に示す。

[0013] 固体NMRにおける、フマル酸塩のA型、B型、D型および酒石酸塩結晶のピークを表1に示す。

[表1]

A型 (ppm)	B型 (ppm)	D型 (ppm)	酒石酸塩 (ppm)
193.0	194.1	190.5	193.7
170.4	171.1	171.7	178.1
168.7	169.5	170.1	170.9
163.6	167.1	167.8	169.6
157.8	164.2	166.5	167.8
140.8	158.5	163.6	164.6
134.6	143.8	157.8	158.7
131.8	134.7	138.0	134.1
130.2	130.1	135.3	131.2
125.9	126.8	131.1	126.9
124.0	126.0	128.1	125.7
120.1	118.7	126.9	119.4
118.6	113.5	119.4	113.3
115.8	110.7	114.0	110.9
113.4	107.1	110.7	108.3
110.3	103.0	106.3	104.7
107.1	78.6	105.3	101.0
105.7	56.9	102.1	78.9
99.8	55.4	78.4	74.4
78.9	54.1	55.8	56.6
57.6	49.1	50.5	54.0
54.3	32.8	47.2	49.5
49.0	29.4	29.5	46.8
46.9	25.0	25.1	30.2
29.4	21.7	22.7	28.4
26.8	17.9	18.3	26.6
24.9			22.8
21.8			17.4

[0014] フマル酸塩のA型、B型およびD型結晶において、上記ピーク中それぞれ特徴的なピーク (ppm) は以下のとおりである。

A型:124. 0、26. 8

B型:143. 8、32. 8

D型:190. 5、138. 0

- [0015] 本明細書において、例えば「ケミカルシフト約124. 0ppmにピークを有する」とは、「通常の測定条件もしくは本明細書と実質的に同一の条件にて<sup>13</sup>C固体NMRスペクトル測定を行いケミカルシフト124. 0ppmと実質的に同等なピークを有する」ことを意味する。

[0016] 粉末X線結晶回折

試料を、めのう乳鉢を用いて粉碎した後、粉末X線回折の試料台に載せ、以下の条件で分析した。

[0017] 測定条件

測定条件を表2に示した。

[表2]

サンプルホルダー	ガラスまたは銅
ターゲット	銅
検出器	シンチレーションカウンター
管電圧	40kV
管電流	200mA
スリット	DS 1/2°、RS 0.3mm、SS 1/2°
走査速度	2° /min
サンプリング間隔	0. 02°
走査範囲	5から40°
ゴニオメーター	垂直ゴニオメーター

[0018] フマル酸塩の、A型ないしD型結晶および酒石酸塩の結晶のX線回折パターンを図5から9に示し、ピークサーチの結果を表3から7に示した。また、フマル酸塩の各結晶の特徴的なピークの一覧は以下のとおりである。

A型  $2\theta$ : 18, 22, 30, 92

B型  $2\theta$ : 27, 61, 32, 70

C型  $2\theta$ : 9, 84, 19, 71

D型  $2\theta$ : 8, 32, 14, 06

[0019] 一般に、粉末X線回折における回折角度( $2\theta$ )は回折角 $\pm 0.2^\circ$ の範囲内で誤差が生じ得るから、上記の回折角度の値は $\pm 0.2^\circ$ 程度の範囲内の数値も含むものとして理解される必要がある。したがって、粉末X線回折におけるピークの回折角度が完全に一致する結晶だけでなく、ピークの回折角度が $\pm 0.2^\circ$ 程度の誤差で一致する結晶も本発明に含まれる。

[0020] フマル酸塩のA型結晶の粉末X線回折のピークサーチの結果を表3に示す。

[表3-1]

$2\theta$	半値幅	d値	強度	相対強度
7.58	0.188	11.65	1573	9
8.38	0.141	10.54	3395	19
8.62	0.165	10.25	4328	25
9.12	0.188	9.69	2317	13
11.96	0.19	7.39	4332	25
13.18	0.21	6.71	3722	21
14.70	0.24	6.02	3662	21
15.22	0.21	5.82	7117	41
15.70	0.21	5.64	2950	17
16.50	0.21	5.37	3750	21
16.86	0.12	5.25	883	5
17.32	0.21	5.12	3302	19
17.78	0.12	4.98	1302	7
18.22	0.33	4.87	6063	35
18.88	0.17	4.70	1415	8
19.54	0.19	4.54	1978	11
19.86	0.19	4.47	2123	12
20.20	0.14	4.39	1570	9
20.94	0.35	4.24	8297	47
21.46	0.21	4.14	17545	100
21.76	0.12	4.08	2607	15
22.32	0.26	3.98	6130	35
22.72	0.21	3.91	5827	33
22.96	0.12	3.87	2583	15
23.54	0.21	3.78	7315	42
24.34	0.19	3.65	5443	31
25.26	0.19	3.52	3472	20
25.80	0.40	3.45	2963	17
26.72	0.19	3.33	1822	10
26.98	0.21	3.30	3305	19

[表3-2]



2 $\theta$	半値幅	d値	強度	相対強度
27.32	0.19	3.26	1652	9
27.70	0.19	3.22	1412	8
28.22	0.19	3.16	1532	9
28.66	0.14	3.11	1002	6
29.10	0.26	3.07	1542	9
29.32	0.12	3.04	1532	9
29.76	0.24	3.00	1493	9
30.92	0.24	2.89	4577	26
31.28	0.19	2.86	1942	11
31.76	0.12	2.82	762	4
32.36	0.17	2.76	822	5
32.76	0.14	2.73	892	5
33.42	0.31	2.68	1507	9
34.18	0.26	2.62	1482	8
34.68	0.14	2.58	932	5
35.12	0.17	2.55	798	5
35.48	0.12	2.53	803	5
35.88	0.12	2.50	745	4
36.40	0.12	2.47	678	4
37.50	0.24	2.40	983	6
37.94	0.17	2.37	808	5

[0021] フマル酸塩のB型結晶の粉末X線回折のピークサーチの結果を表4に示す。

[表4-1]

2 $\theta$	半値幅	d値	強度	相対強度
8.71	0.22	10.14	10710	42
10.86	0.21	8.14	2317	9
11.54	0.24	7.66	1280	5
12.58	0.11	7.03	1050	4
13.03	0.17	6.79	8397	33
13.49	0.13	6.56	1620	6
14.19	0.17	6.24	2427	9
14.69	0.29	6.03	6797	26
15.25	0.25	5.81	2180	8
15.84	0.20	5.59	1097	4
16.37	0.15	5.41	4717	18
16.53	0.14	5.36	6477	25
17.00	0.12	5.21	2657	10
17.45	0.31	5.08	15177	59
18.00	0.17	4.92	1333	5
18.52	0.24	4.79	1680	7
19.31	0.26	4.59	3057	12
20.20	0.14	4.39	4300	17
20.53	0.21	4.32	2747	11
20.99	0.11	4.23	1527	6
21.81	0.28	4.07	25673	100
22.24	0.17	3.99	13717	53
22.83	0.15	3.89	10063	39
23.14	0.21	3.84	8827	34
24.17	0.20	3.68	5027	20
24.60	0.26	3.62	6067	24
25.38	0.15	3.51	1503	6
26.32	0.22	3.38	4790	19
27.10	0.22	3.28	6907	27
27.61	0.28	3.23	8233	32

[表4-2]

2 $\theta$	半値幅	d値	強度	相対強度
27.98	0.14	3.19	1607	6
28.37	0.11	3.14	1487	6
28.49	0.11	3.13	1467	6
28.63	0.19	3.12	1487	6
29.32	0.31	3.04	2800	11
29.93	0.17	2.98	3350	13
30.30	0.21	2.95	1563	6
30.82	0.31	2.90	3057	12
31.12	0.13	2.87	1883	7
31.47	0.17	2.84	2243	9
31.95	0.14	2.80	1487	6
32.25	0.14	2.77	1520	6
32.70	0.25	2.74	3977	15
33.02	0.15	2.71	2677	10
33.46	0.12	2.67	1080	4
33.97	0.15	2.64	1927	8
34.58	0.18	2.59	1067	4
34.95	0.20	2.57	2663	10
35.70	0.12	2.51	1350	5
36.83	0.20	2.44	1230	5
36.98	0.13	2.43	1320	5
38.48	0.14	2.34	1433	6
38.84	0.22	2.32	1877	7
39.75	0.22	2.27	1167	5

[0022] フマル酸塩のC型結晶の粉末X線回折のピークサーチの結果を表5に示す。

[表5-1]

2 $\theta$	半値幅	d値	強度	相対強度
7.62	0.24	11.59	1230	7
7.90	0.13	11.18	1817	11
8.16	0.15	10.83	1223	7
8.47	0.15	10.43	2110	12
8.86	0.34	9.97	4463	26
9.21	0.18	9.59	1190	7
9.84	0.18	8.98	2580	15
10.63	0.15	8.32	1477	9
11.22	0.21	7.88	1003	6
12.05	0.17	7.34	2027	12
12.62	0.14	7.01	2257	13
13.04	0.18	6.78	2313	14
13.43	0.14	6.59	4047	24
13.67	0.14	6.47	2037	12
14.49	0.13	6.11	1863	11
14.77	0.12	5.99	2067	12
15.11	0.21	5.86	8410	49
15.77	0.15	5.61	12537	73
16.08	0.12	5.51	1233	7
16.59	0.14	5.34	2040	12
16.92	0.18	5.24	2663	16
17.53	0.17	5.05	5670	33
17.71	0.17	5.00	8060	47
18.26	0.20	4.85	3080	18
18.99	0.18	4.67	2577	15
19.29	0.21	4.60	3473	20
19.71	0.20	4.50	16880	99
20.43	0.19	4.34	6840	40
20.96	0.21	4.23	5483	32
21.50	0.22	4.13	14233	83

[表5-2]

2 $\theta$	半値幅	d値	強度	相対強度
21.87	0.14	4.06	8810	52
22.07	0.15	4.02	8143	48
22.66	0.19	3.92	17063	100
23.07	0.26	3.85	6393	37
23.60	0.25	3.77	7057	41
23.92	0.18	3.72	4160	24
24.43	0.21	3.64	2853	17
24.88	0.24	3.58	5030	29
25.35	0.31	3.51	4497	26
25.98	0.20	3.43	2057	12
26.62	0.18	3.35	7817	46
27.04	0.15	3.29	2947	17
27.28	0.20	3.27	3540	21
27.88	0.12	3.20	3307	19
27.98	0.14	3.19	4030	24
28.27	0.17	3.15	1603	9
28.74	2.00	3.10	1997	12
28.97	0.12	3.08	1997	12
29.18	0.13	3.06	1617	9
29.63	0.20	3.01	3380	20
30.23	0.19	2.95	1937	11
30.63	0.15	2.92	1630	10
30.96	0.22	2.89	2460	14
31.31	0.17	2.85	2253	13
31.67	0.24	2.82	4503	26
32.27	0.12	2.77	1387	8
32.67	0.21	2.74	1327	8
33.44	0.20	2.68	1750	10
34.13	0.21	2.62	2170	13
34.45	0.14	2.60	1250	7

[表5-3]

<b>2 <math>\theta</math></b>	<b>半値幅</b>	<b>d値</b>	<b>強度</b>	<b>相対強度</b>
34.75	0.11	2.58	1070	6
35.25	0.25	2.54	2350	14
35.84	0.21	2.50	1343	8
36.78	0.14	2.44	1453	9
37.57	0.12	2.39	1357	8
37.95	0.17	2.37	1120	7
38.40	0.13	2.34	1540	9
38.73	0.12	2.32	1360	8

[0023] フマル酸塩のD型結晶の粉末X線回折のピークサーチの結果を表6に示す。

[表6-1]

2 $\theta$	半値幅	d値	強度	相対強度
8.32	0.18	10.62	6100	45
10.84	0.12	8.15	2357	17
11.00	0.18	8.04	2963	22
11.54	0.25	7.66	8513	63
14.06	0.20	6.29	8780	65
15.31	0.21	5.78	1627	12
15.68	0.18	5.65	2640	19
15.82	0.14	5.60	2457	18
16.56	0.21	5.35	9440	70
17.08	0.12	5.19	2900	21
17.18	0.12	5.16	3133	23
17.58	0.24	5.04	3717	27
17.95	0.19	4.94	4690	35
18.40	0.21	4.82	4107	30
18.58	0.12	4.77	3553	26
19.67	0.13	4.51	2120	16
20.28	0.32	4.38	3500	26
20.95	0.27	4.24	13553	100
21.53	0.11	4.12	3253	24
21.61	0.11	4.11	3373	25
21.99	0.11	4.04	4327	32
22.12	0.11	4.02	4237	31
22.45	0.21	3.96	5097	38
22.83	0.24	3.89	5137	18
23.49	0.18	3.78	2420	18
23.90	0.22	3.72	2413	25
24.53	0.11	3.63	3340	30
24.67	0.17	3.61	4013	19
25.04	0.20	3.55	2603	19
25.57	0.15	3.48	2617	20

[表6-2]

2 $\theta$	半値幅	d値	強度	相対強度
25.81	0.12	3.45	2773	20
26.06	0.22	3.42	2737	25
26.56	0.26	3.35	3430	22
27.43	0.27	3.25	2980	22
27.79	0.21	3.21	2963	15
28.49	0.11	3.13	2013	15
28.58	0.11	3.12	1983	32
29.16	0.33	3.06	4307	11
30.03	0.14	2.97	1470	12
30.15	0.11	2.96	1593	9
30.72	0.11	2.91	1243	11
31.12	0.12	2.87	1450	9
31.79	0.12	2.81	1233	10
32.62	0.12	2.74	1297	11
33.10	0.20	2.70	1460	10
33.38	0.15	2.68	1317	12
35.08	0.13	2.56	1663	11
37.50	0.18	2.40	1473	11

[0024] 酒石酸塩の結晶の粉末X線回折のピークサーチの結果を表7に示す。

[表7-1]



2 $\theta$	半値幅	d値	強度	相対強度
6.64	0.14	13.30	3421	25
7.56	0.24	11.68	13771	100
10.06	0.17	8.79	2712	20
10.46	0.14	8.45	1912	14
10.88	0.21	8.13	5012	36
12.58	0.21	7.03	7758	56
13.94	0.14	6.35	1238	9
15.18	0.38	5.83	4438	32
15.68	0.21	5.65	4200	30
15.94	0.21	5.56	4883	35
16.82	0.17	5.27	4329	31
17.42	0.21	5.09	5279	38
18.12	0.38	4.89	2654	19
19.00	0.17	4.67	4888	35
19.28	0.12	4.60	2046	15
19.70	0.14	4.50	2350	17
20.18	0.24	4.40	2342	17
21.00	0.24	4.23	13738	100
21.84	0.40	4.07	7950	58
22.36	0.26	3.97	9412	68
22.86	0.12	3.89	3300	24
23.84	0.14	3.73	2612	19
24.30	0.19	3.66	2879	21
24.84	0.17	3.58	4104	30
25.40	0.33	3.50	3496	25
26.00	0.19	3.42	2308	17
26.62	0.19	3.35	2208	16
27.66	0.24	3.22	7250	53
28.66	0.31	3.11	2625	19
29.18	0.12	3.06	1700	12

[表7-2]

2 $\theta$	半値幅	d値	強度	相対強度
29.36	0.17	3.04	1521	11
29.76	0.24	3.00	1596	12
30.10	0.14	2.97	1312	10
30.58	0.17	2.92	1554	11
32.20	0.14	2.78	1521	11
32.70	0.21	2.74	1950	14
33.10	0.12	2.70	1296	9
33.56	0.19	2.67	1771	13
33.66	0.14	2.66	1625	12
34.16	0.14	2.62	1238	9
34.36	0.12	2.61	1325	10
35.28	0.12	2.54	1604	12
35.42	0.17	2.53	1592	12
37.16	0.12	2.42	1138	8

[0025] 赤外吸収スペクトル測定

各実施例で得られた結晶の赤外吸収スペクトル測定は、第十四改正日本薬局方、一般試験法に記載された赤外吸収スペクトル測定法のATR法に従い、株式会社パーキンエルマージャパン社製FT-IR Spectrum-Oneを用いて、測定範囲4000～400cm<sup>-1</sup>、分解能4cm<sup>-1</sup>で行った。

フマル酸塩の、A型ないしD型結晶および酒石酸塩結晶の赤外吸収スペクトルを図10から14に示し、各結晶のスペクトルのピークを表8から12に示す。

[0026] フマル酸塩のA型結晶の赤外吸収スペクトルのピークを表8に示す。

[表8]

ピーク 番号	波数 ( $\text{cm}^{-1}$ )	ピーク 番号	波数 ( $\text{cm}^{-1}$ )	ピーク 番号	波数 ( $\text{cm}^{-1}$ )
1	3197	17	1215	33	823
2	2968	18	1201	34	792
3	2208	19	1188	35	766
4	2029	20	1174	36	756
5	1664	21	1130	37	741
6	1596	22	1119	38	711
7	1566	23	1104	39	676
8	1499	24	1061	40	643
9	1456	25	1027	41	597
10	1433	26	991	42	566
11	1411	27	981	43	531
12	1368	28	971	44	491
13	1332	29	958	45	460
14	1308	30	936	46	426
15	1277	31	890		
16	1239	32	863		

[0027] フマル酸塩のB型結晶の赤外吸収スペクトルのピークを表9に示す。

[表9]

ピーク 番号	波数 ( $\text{cm}^{-1}$ )	ピーク 番号	波数 ( $\text{cm}^{-1}$ )	ピーク 番号	波数 ( $\text{cm}^{-1}$ )
1	3320	17	1240	33	643
2	2969	18	1201	34	565
3	2485	19	1173	35	531
4	1980	20	1129	36	492
5	1682	21	1103	37	458
6	1663	22	991	38	419
7	1596	23	981		
8	1564	24	958		
9	1504	25	926		
10	1458	26	884		
11	1432	27	863		
12	1412	28	821		
13	1368	29	794		
14	1333	30	766		
15	1306	31	717		
16	1278	32	674		

[0028] フマル酸塩のC型結晶の赤外吸収スペクトルのピークを表10に示す。

[表10]

ピーク 番号	波数 ( $\text{cm}^{-1}$ )	ピーク 番号	波数 ( $\text{cm}^{-1}$ )	ピーク 番号	波数 ( $\text{cm}^{-1}$ )
1	3198	17	1202	33	743
2	2967	18	1174	34	714
3	2205	19	1129	35	677
4	1675	20	1120	36	640
5	1634	21	1103	37	595
6	1597	22	1028	38	568
7	1499	23	991	39	531
8	1457	24	969	40	459
9	1433	25	959	41	425
10	1409	26	936		
11	1366	27	897		
12	1323	28	863		
13	1307	29	803		
14	1277	30	793		
15	1232	31	765		
16	1215	32	756		

[0029] フマル酸塩のD型結晶の赤外吸収スペクトルのピークを表11に示す。

[表11]

ピーク 番号	波数 ( $\text{cm}^{-1}$ )	ピーク 番号	波数 ( $\text{cm}^{-1}$ )	ピーク 番号	波数 ( $\text{cm}^{-1}$ )
1	3397	17	1280	33	828
2	2970	18	1231	34	800
3	2209	19	1202	35	792
4	1966	20	1169	36	769
5	1708	21	1128	37	745
6	1678	22	1105	38	721
7	1647	23	1088	39	637
8	1599	24	1064	40	593
9	1542	25	1029	41	567
10	1499	26	1013	42	529
11	1444	27	982	43	519
12	1407	28	959	44	489
13	1386	29	937	45	470
14	1370	30	924	46	436
15	1331	31	890	47	426
16	1302	32	862		

[0030] 酒石酸塩結晶の赤外吸収スペクトルのピークを表12に示す。

[表12]

ピーク 番号	波数 ( $\text{cm}^{-1}$ )	ピーク 番号	波数 ( $\text{cm}^{-1}$ )
1	3402	18	1129
2	2973	19	1105
3	2164	20	1067
4	1660	21	960
5	1599	22	925
6	1562	23	886
7	1500	24	836
8	1458	25	818
9	1443	26	792
10	1408	27	772
11	1372	28	727
12	1331	29	601
13	1305	30	567
14	1280	31	529
15	1233	32	426
16	1203	33	407
17	1174		

# [0031] 熱分析測定

各実施例で得られた結晶の熱分析測定は、株式会社モトラー社製熱分析システム TGA/SDTA851<sup>®</sup>を用いて、Alのサンプルパンを用いて、窒素気流下で昇温速度 10°C/min、測定範囲25°Cから300°Cで行った。

結晶の熱分析結果(TG-DTA曲線)を図15から19に示し、また、フマル酸塩の各結晶の特徴的な吸熱ピークの一覧を以下にまとめた。

A形:46°C、112°C、143°C

B形:54°C、105°C、143°C

C形:121℃

D形:200℃

[0032] 一般製造法

本発明にかかる前記式(i)で表される化合物(i)の結晶の製造方法を以下に示す。

[0033] 本発明の結晶は、化合物(i)を以後に記載する製造例に示す方法により製造し、かかる化合物(i)とフマル酸または酒石酸とを特定の溶媒中で加熱溶解し、攪拌下冷却して晶析することにより、また、得られた化合物(i)のフマル酸塩または酒石酸塩の再結晶により、工業的規模で安定的に製造することができる。

[0034] 晶析に使用する化合物(i)は、どのような形態であってもよく、水和物でも無水物でもよく、非晶質でも結晶質(複数の結晶多型からなるものを含む)でもよく、これらの混合物でもよい。

[0035] 晶析に使用する溶媒は、メタノール、エタノール、2-プロパノール、n-プロパノール等のアルコール系溶媒、アセトニトリルやN、N-ジメチルホルムアミド等のアミド系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒および水からなる群より選ばれる一種の溶媒または二種以上の溶媒の混合溶媒を挙げることができる。

[0036] フマル酸塩のA型結晶を得る場合の溶媒は、好ましくは、アセトンと水の混合溶媒であり、より好ましくは、アセトンと水の混合比が5:1から1:5の間にある混合溶媒であり、もっとも好ましくは、アセトンと水の混合比が1:3の混合溶媒である。

[0037] フマル酸塩のB型結晶を得る場合の溶媒は、好ましくは、n-プロパノールと水の混合溶媒であり、より好ましくは、n-プロパノールと水の混合比が5:1から1:5の間にある混合溶媒であり、もっとも好ましくは、n-プロパノールと水の混合比が1:3の混合溶媒である。

[0038] フマル酸塩のC型結晶を得る場合の溶媒は、好ましくは、メタノールと水の混合溶媒であり、より好ましくは、メタノールと水の混合溶媒の混合比が5:1から1:5の間にある混合溶媒であり、もっとも好ましくは、メタノールと水の混合比が3:5の混合溶媒である。

[0039] フマル酸塩のD型結晶を得る場合の溶媒は、アルコール系溶媒、アミド系溶媒もしくはエステル系溶媒またはそれらの混合溶媒であるが、好ましくは、アルコール系溶



媒であり、より好ましくは、エタノールまたはエタノールと2-プロパノールの混合溶媒であり、さらにより好ましくはエタノールと2-プロパノールの混合溶媒であり、もっとも好ましくはエタノールと2-プロパノールの混合比が2:3の混合溶媒である。

[0040] 酒石酸塩の結晶を得る場合の溶媒は、好ましくは、メタノールと水の混合溶媒であり、より好ましくは、メタノールと水の混合溶媒の混合比が5:1から1:5の間にある混合溶媒であり、もっとも好ましくは、メタノールと水の混合比が4:1の混合溶媒である。

[0041] 溶媒の使用量は、化合物(i)が加熱により溶解する量を下限とし、結晶の収量が著しく低下しない量を上限として適宜選択することができる。

[0042] 上記の方法により得られた結晶は単一の結晶形からなり、この結晶形は安定であって、容易に他の結晶形や非晶質に転移することがなく、また吸湿性もない等の良好な物性を有しており、製剤化にも適している。

[0043] 化合物(i)を加熱して溶解する場合の温度は、溶媒に応じて化合物(i)が溶解する温度を適宜選択すればよいが、好ましくは再結晶溶媒の還流温度から50℃であり、より好ましくは65から55℃である。

晶析時の冷却は、急冷すると態様の異なる結晶、すなわち、多型を含むものが得られるので、結晶の品質や粒度等への影響を考慮して適宜冷却温度を調整して実施することが望ましく、好ましくは徐冷、具体的には、例えば、30から5℃/時間の速度での冷却が好ましい。より好ましい冷却温度は30から20℃/時間である。

また、最終的な晶析温度は、結晶の収量と品質等から適宜選択することができるが、好ましくは室温から60℃である。

晶析した結晶を通常のろ過操作で分離し、必要に応じて溶媒で洗浄し、さらに乾燥して目的の結晶を得ることができる。結晶の洗浄に使用する溶媒は、多くは晶析溶媒と共通である。

[0044] 結晶の乾燥方法

ろ過操作で分離した結晶は、適宜、大気下または窒素気流下に放置することにより、または加熱によって乾燥することができる。

乾燥時間は、残留溶媒が所定の量を下回るまでの時間を製造量、乾燥装置、乾燥温度等に応じて適宜選択すればよい。また、乾燥は通風下でも減圧下でも行うことが

できる。減圧度は、製造量、乾燥装置、乾燥温度等に応じて適宜選択すればよい。得られた結晶は、乾燥後、必要に応じて大気中に放置することもできる。

- [0045] 本発明にかかる1-[1-(2-(7-メトキシ-2, 2-ジメチル-4-オキシクロマン-8-イル)エチル)ピペリジン-4-イル]-N-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミド フマル酸塩の結晶または酒石酸塩の結晶を溶媒に溶解した後、凍結乾燥など公知の方法により、該化合物の非晶質体を得ることができる。
- [0046] 本発明の化合物(i)のフマル酸塩の結晶または酒石酸塩の結晶(以下、単に結晶ということもある)は、医薬として優れた作用・効果を発揮し、下部尿路疾患、アルツハイマー病または老年性痴呆に伴う認知障害、学習・記憶障害または不安障害、統合失調症、感情障害、アルコールおよび/またはコカイン依存症、ニコチン摂取中毒もしくは喫煙中止に伴う症状もしくは視覚性注意障害などの予防もしくは治療に有効である。特に、蓄尿症状、頻尿もしくは尿失禁などの下部尿路疾患の予防もしくは治療に有効である。
- [0047] 本発明にかかる予防もしくは治療剤は、慣用される方法により製剤化することが可能で、好ましい剤形としては、例えば錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、被覆錠剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、点眼剤、眼軟膏剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤等があげられる。製剤化には、通常用いられる例えば賦形剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤や、必要により安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤、pH調整剤、防腐剤、抗酸化剤等を使用することができ、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合して常法により製剤化可能である。
- [0048] これらの成分としては、例えば大豆油、牛脂、合成グリセライド等の動植物油；例えば流動パラフィン、スクワラン、固形パラフィン等の炭化水素；例えばミスチン酸オクチルドデシル、ミスチン酸イソプロピル等のエステル油；例えばセトステアリルアルコール、ベヘニルアルコール等の高級アルコール；シリコン樹脂；例えばシリコン油；ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックポリマー等の界面活性剤；例え

ばヒドロキシエチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース等の水溶性高分子;例えばエタノール、イソプロパノール等の低級アルコール;例えばグリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトール等の多価アルコール;グルコース、ショ糖等の糖;例えば無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アルミニウム等の無機粉体、精製水等があげられる。賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素等が、結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリプロピレングリコール・ポリオキシエチレン・ブロックポリマー、メグルミン等が、崩壊剤としては、例えば澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、カルボキシメチルセルロース・カルシウム等が、滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が、着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜脳、桂皮末等が用いられる。

[0049] 例えば経口製剤は、有効成分である結晶と賦形剤、さらに必要に応じて例えば結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤等を加えた後、常法により例えば散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤等とする。錠剤・顆粒剤の場合には、例えば糖衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろん差支えない。シロップ剤や注射用製剤等の場合は、例えばpH調整剤、溶解剤、等張化剤等と、必要に応じて溶解補助剤、安定化剤等を加えて、常法により製剤化する。また、外用剤の場合は、特に製法が限定されず、常法により製造することができる。使用する基剤原料としては、医薬品、医薬部外品、化粧品等に通常使用される各種原料を用いることが可能で、例えば動植物油、鉱物油、エステル油、ワックス類、高級アルコール類、脂肪酸類、シリコン油、界面活性剤、リン脂質類、アルコール類、多価アルコール類、水溶性高分子類、粘土鉱物類、精製水等の原料が挙げられ、必要に応じ、pH調整

剤、抗酸化剤、キレート剤、防腐防黴剤、着色料、香料等を添加することができる。さらに、必要に応じて分化誘導作用を有する成分、例えば血流促進剤、殺菌剤、消炎剤、細胞賦活剤、ビタミン類、アミノ酸、保湿剤、角質溶解剤等の成分を配合することもできる。

[0050] 本発明にかかる治療剤・予防剤の投与量は、例えば症状の程度、年齢、性別、体重、投与形態・塩の種類、疾患の具体的な種類等に応じて異なるが、通常、成人の場合は1日あたり経口投与で、本発明の化合物(i)のフマル酸塩の結晶または酒石酸塩の結晶として、約30  $\mu$ gないし10g、好ましくは100  $\mu$ gないし5g、さらに好ましくは100  $\mu$ gないし100mgを、注射投与で約30  $\mu$ gないし1g、好ましくは100  $\mu$ gないし500mg、さらに好ましくは100  $\mu$ gないし30mgをそれぞれ1回または数回に分けて投与する。

[0051] 以下の製造例、実施例、参考例、試験例および製剤化例により本発明を詳細かつ具体的に説明するが、本発明はこれらの製造例、実施例、参考例および製剤化例に限定されるものではない。

[0052] 製造例1

1-(1-ベンジルオキシカルボニルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボン酸メチルの合成

文献(Tetrahedron Letters, Vol. 37, No. 34, pp. 6045-6048)に準じて合成される3-アミノ-4-(2, 2-ジメチルエチル)安息香酸メチル44. 3g、4-オキソ-1-ピペリジincarボン酸ベンジル64. 9gを酢酸485mLに溶解し、反応液を室温にて攪拌した。約20分後、反応液にナトリウムトリアセトキシボロヒドリド58. 9gを加えた。更に2時間反応液を攪拌したのち、反応液に水485mLを加え、100-115℃へ反応液を加熱した。約3時間後、反応液を冷却し、反応液を減圧下濃縮した後、水および酢酸エチルを加え有機層を分配した。得られた有機層を更に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、有機層を減圧下濃縮し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、得られた固体をヘキサン-トールエン混合溶媒に懸濁し、濾取することで標記化合物64. 6gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.80–2.05 (m, 2H), 2.05–2.23 (m, 2H), 2.92–3.15 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.30–4.60 (m, 3H), 5.18 (s, 2H), 6.58 (dd,  $J=0.4, 2.8\text{Hz}$ , 1H), 7.30–7.45 (m, 6H), 7.64 (dd,  $J=0.4, 8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.80 (dd,  $J=1.6, 8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.14 (s, 1H).

[0053] 製造例2

1-(1-ベンジルオキシカルボニルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボン酸の合成

1-(1-ベンジルオキシカルボニルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボン酸メチル90.0gをメタノール760mLおよびテトラヒドロフラン200mLの混液に溶解させた後、反応液に5N酸化ナトリウム水溶液92mLを加え、反応液を60–70°Cに加熱した。反応終了後、反応液を冷却し、反応液に塩化アンモニウム65.0gを加え、減圧下濃縮した。残渣に5%硫酸水素カリウム水溶液を加え、pH5–6に調整後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、有機層を減圧下濃縮し、残渣をヘキサン– $\gamma$ -ブチルメチルエーテル混合溶媒から固化させ、濾取することで標記化合物75.6gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.80–2.04 (m, 2H), 2.06–2.21 (m, 2H), 2.94–3.16 (m, 2H), 4.30–4.58 (m, 3H), 5.19 (s, 2H), 6.60 (dd,  $J=0.8, 3.6\text{Hz}$ , 1H), 7.30–7.44 (m, 6H), 7.68 (dd,  $J=0.8, 8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.88 (dd,  $J=1.6, 8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.22 (s, 1H).

[0054] 製造例3

N-メチル-1-(1-ベンジルオキシカルボニルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボキサミドの合成

1-(1-ベンジルオキシカルボニルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボン酸2.00gをテトラヒドロフラン20mLに溶解し、反応液に1,1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール1.03gを加えた。室温で反応液を1.5時間攪拌した後、反応液に40%メチルアミン水溶液4.11mLを加えた。反応終了後、反応液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化アンモニウム

水溶液および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、有機層を減圧下濃縮し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)およびシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標記化合物1.77gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.80–2.00(m, 2H), 2.03–2.17(m, 2H), 2.90–3.10(m, 2H), 3.06(d,  $J=4.8\text{Hz}$ , 3H), 4.30–4.58(m, 3H), 5.16(s, 2H), 6.21(brs, 1H), 6.55(dd,  $J=0.8, 3.2\text{Hz}$ , 1H), 7.27(d,  $J=3.6\text{Hz}$ , 1H), 7.28–7.40(m, 6H), 7.61(dd,  $J=0.8, 8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.03(s, 1H).

[0055] 製造例4

N-メチル-1-(ピペリジニン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボキサミドの合成

N-メチル-1-(1-ベンジルオキシカルボニルピペリジニン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボキサミド1.77gをメタノール30mLに溶解し、その溶液に10%パラジウム-炭素200mgを加えた。この反応系を水素で置換した後、反応液を室温で攪拌した。反応終了後、反応液から10%パラジウム-炭素を濾去し、反応液を減圧下濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール)で精製し、更に酢酸エチル、t-ブチルメチルエーテルおよびメタノールの混液から固化させ、標記化合物973mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.86–1.99(m, 2H), 2.06–2.14(m, 2H), 2.84(dt,  $J=2.4, 12.4\text{Hz}$ , 2H), 3.06(d,  $J=4.8\text{Hz}$ , 3H), 3.22–3.30(m, 2H), 4.44(tt,  $J=4.0, 12.0\text{Hz}$ , 1H), 6.24(brs, 1H), 6.54(dd,  $J=0.8, 3.2\text{Hz}$ , 1H), 7.32–7.36(m, 2H), 7.61(dd,  $J=0.4, 8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.04(s, 1H).

[0056] 製造例5

7-アリルオキシ-2,2-ジメチルクロマン-4-オン

7-ヒドロキシ-2,2-ジメチルクロマン-4-オン(CAS#:17771-33-4)9.74gをN,N-ジメチルホルムアミド150mLに溶解し、反応液に炭酸カリウム10.5g

および臭化アリル7.36gを加え、室温にて反応液を一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水および飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル）で精製し、標記化合物11.0gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.45 (s, 6H), 2.67 (s, 2H), 4.53–4.58 (m, 2H), 5.28–5.35 (m, 1H), 5.37–5.46 (m, 1H), 5.98–6.09 (m, 1H), 6.38 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 6.56 (dd,  $J=2.4, 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.80 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H).

[0057] 製造例6

8-アリル-7-ヒドロキシ-2,2-ジメチルクロマン-4-オン

窒素雰囲気下、7-アリルオキシ-2,2-ジメチルクロマン-4-オン1.97gをN,N-ジメチルアニリン5mLに溶解し、反応液を6時間加熱還流した。反応液を室温に放冷後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル）で精製し、標記化合物を得、さらに高速液体クロマトグラフィー（ODS-AM;アセトニトリル-水）にて精製し、標記化合物1.05gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.44 (s, 6H), 2.66 (s, 2H), 3.40–3.46 (m, 2H), 5.03–5.17 (m, 2H), 5.55 (s, 1H), 5.86–6.00 (m, 1H), 6.47 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.71 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H).

[0058] 製造例7

8-アリル-7-メトキシ-2,2-ジメチルクロマン-4-オン

8-アリル-7-ヒドロキシ-2,2-ジメチルクロマン-4-オン567mgをN,N-ジメチルホルムアミド15mLに溶解し、反応液に炭酸カリウム0.51gおよびヨードメタン0.42gを加え、反応液を室温にて一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル）で精製し、標記化合物582mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.44 (s, 6H), 2.67 (s, 2H), 3.36–3.40 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.92–5.04 (m, 2H), 5.84–5.95 (m, 1

H), 6. 58 (d, J=8. 8Hz, 1H), 7. 80 (d, J=8. 8Hz, 1H).

[0059] 製造例8

1-[1-[2-(7-メトキシ-2, 2-ジメチル-4-オキソクロマン-8-イル)エチル  
]ピペリジン-4-イル]-N-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミドの製造

窒素雰囲気下、8-アリル-7-メトキシ-2, 2-ジメチルクロマン-4-オン126 mgをt-ブタノール-水(1:1)12mLに溶解し、反応液にAD-mix-β 0. 72gを加え、反応液を室温にて24時間攪拌した。氷冷下、反応液に亜硫酸ナトリウム0. 77 gを加え、反応液を室温にて1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後、減圧濃縮し、8-(2, 3-ジヒドロキシプロピル)-7-メトキシ-2, 2-ジメチルクロマン-4-オン145mgを得た。この化合物はさらなる精製をすることなく次の反応に用いた。

8-(2, 3-ジヒドロキシプロピル)-7-メトキシ-2, 2-ジメチルクロマン-4-オン145mgをテトラヒドロフラン3mLおよびメタノール4mLに溶解し、反応液に氷冷下メタ過ヨウ素酸ナトリウム0. 22gの水7mL溶液を加え、室温にて反応液を30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後、減圧濃縮し、(7-メトキシ-2, 2-ジメチル-4-オキソクロマン-8-イル)アセトアルデヒド120mgを得た。この化合物はさらなる精製をすることなく次の反応に用いた。

N-メチル-1-(ピペリジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボキサミド(1 20mg)および(7-メトキシ-2, 2-ジメチル-4-オキソクロマン-8-イル)アセトアルデヒド120mgを塩化メチレン8mLに溶解し、反応液に酢酸0. 05mLおよびトリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム0. 15gを加え、反応液を室温にて1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンにて抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール-酢酸エチル)で精製し、標記化合物210mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1. 40(s, 6H), 1. 92-2. 10(m, 4H), 2. 22-2. 33(m, 2H), 2. 40-2. 50(m, 2H), 2. 72(s, 2H), 2. 74



−2. 83(m, 2H), 2. 82(d, J=4. 4Hz, 3H), 3. 08−3. 17(m, 2H), 3. 87(s, 3H), 4. 35−4. 47(m, 1H), 6. 50(d, J=3. 2Hz, 1H), 6. 75(d, J=9. 2Hz, 1H), 7. 51−7. 59(m, 2H), 7. 62−7. 69(m, 2H), 8. 06(s, 1H), 8. 29−8. 37(m, 1H).

[0060] 製造例9

1−{1−[2−(7−メトキシ−2, 2−ジメチル−4−オキソクロマン−8−イル)エチル]ピペリジン−4−イル}−N−メチル−1H−インドール−6−カルボキサミド フマル酸塩の製造

1−{1−[2−(7−メトキシ−2, 2−ジメチル−4−オキソクロマン−8−イル)エチル]ピペリジン−4−イル}−N−メチル−1H−インドール−6−カルボキサミド1. 00 gおよびフマル酸0. 249gをアセトン5mLおよび水15mLの混合溶媒に60℃にて溶解させた後、室温にて反応液を1時間放置した。析出した固体を濾別し、アセトン2. 5mLおよび水7. 5mLの混合溶媒にて洗浄し標記化合物1. 09gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1. 40(s, 6H), 1. 94−2. 11(m, 4H), 2. 27−2. 37(m, 2H), 2. 45−2. 56(m, 2H), 2. 72(s, 2H), 2. 75−2. 84(m, 5H), 3. 12−3. 20(m, 2H), 3. 87(s, 3H), 4. 38−4. 47(m, 1H), 6. 48−6. 51(m, 1H), 6. 60(s, 1. 5H), 6. 75(d, J=9. 6Hz, 1H), 7. 50−7. 58(m, 2H), 7. 63−7. 67(m, 2H), 8. 05(brs, 1H), 8. 29−8. 35(m, 1H).

[0061] 製造例10

1−{1−[2−(7−メトキシ−2, 2−ジメチル−4−オキソクロマン−8−イル)エチル]ピペリジン−4−イル}−N−メチル−1H−インドール−6−カルボキサミド L−(+)-酒石酸塩の合成

1−{1−[2−(7−メトキシ−2, 2−ジメチル−4−オキソクロマン−8−イル)エチル]ピペリジン−4−イル}−N−メチル−1H−インドール−6−カルボキサミド100 mgをテトラヒドロフラン1mLおよびジエチルエーテル25mLの混合溶媒に溶解し、室温にて反応液にL−(+)-酒石酸31mgのテトラヒドロフラン1mLおよびジエチルエーテル25mLの混合溶媒を加えた。析出した固体を濾別し、ジエチルエーテルにて

洗浄し標記化合物110mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.40(s, 6H), 1.97–2.14(m, 4H), 2.40–2.60(m, 4H), 2.72(s, 2H), 2.78–2.84(m, 5H), 3.20–3.30(m, 2H), 3.87(s, 3H), 4.20(s, 2H), 4.43–4.53(m, 1H), 6.50(d,  $J=3.2\text{Hz}$ , 1H), 6.75(d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.50–7.58(m, 2H), 7.63–7.67(m, 2H), 8.05(br s, 1H), 8.28–8.34(m, 1H).

[0062] 実施例1

1-{1-[2-(7-メトキシ-2,2-ジメチル-4-オキソクロマン-8-イル)エチル]ピペリジン-4-イル}-N-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミド フマル酸塩(A型結晶)の合成

1-{1-[2-(7-メトキシ-2,2-ジメチル-4-オキソクロマン-8-イル)エチル]ピペリジン-4-イル}-N-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミド1.00gおよびフマル酸0.249gをアセトン5mLおよび水15mLの混合溶媒に60℃にて溶解させた後、反応液を室温にて1時間放置した。析出した固体を濾別し、アセトン2.5mLおよび水7.5mLの混合溶媒にて洗浄し標記化合物1.09gを得た。

[0063] 実施例2

1-{1-[2-(7-メトキシ-2,2-ジメチル-4-オキソクロマン-8-イル)エチル]ピペリジン-4-イル}-N-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミド フマル酸塩(B型結晶)の合成

1-{1-[2-(7-メトキシ-2,2-ジメチル-4-オキソクロマン-8-イル)エチル]ピペリジン-4-イル}-N-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミド フマル酸塩2.05gを、n-プロパノール6mLおよび水18mLの混合溶媒に60℃にて溶解させた後、反応液を室温、さらに0℃にて放置した。析出した結晶を濾別し、室温、減圧下30分乾燥し、標記化合物2.02gを得た。

[0064] 実施例3

1-{1-[2-(7-メトキシ-2,2-ジメチル-4-オキソクロマン-8-イル)エチル]ピペリジン-4-イル}-N-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミド フマル酸塩(C型結晶)の合成

1-{1-[2-(7-メトキシ-2, 2-ジメチル-4-オキソクロマン-8-イル)エチル]ピペリジン-4-イル}-N-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミド フマル酸塩100mgを丸底フラスコに秤量し、水1mLおよびメタノール0.6mLの混合溶媒にて加熱条件下一旦溶解させ、室温下反応液を放置した。析出した結晶を濾取し、60℃にて乾燥させ、標記化合物68mgを得た。

[0065] 実施例4

1-{1-[2-(7-メトキシ-2, 2-ジメチル-4-オキソクロマン-8-イル)エチル]ピペリジン-4-イル}-N-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミド フマル酸塩 (D型結晶) の合成

1-{1-[2-(7-メトキシ-2, 2-ジメチル-4-オキソクロマン-8-イル)エチル]ピペリジン-4-イル}-N-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミド フマル酸塩100mgを丸底フラスコに秤量し、2-プロパノール1mLにて加熱条件下一旦溶解させ、反応液を室温下放置した。析出した結晶を濾取し、60℃にて乾燥させ、標記化合物80mgを得た。

[0066] 実施例5

1-{1-[2-(7-メトキシ-2, 2-ジメチル-4-オキソクロマン-8-イル)エチル]ピペリジン-4-イル}-N-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミド フマル酸塩 (D型結晶) の合成 (別法)

1-{1-[2-(7-メトキシ-2, 2-ジメチル-4-オキソクロマン-8-イル)エチル]ピペリジン-4-イル}-N-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミドの褐色油状物1322.8g(含有量500.0g)にエタノール427.2 mLおよび2-プロパノール500mLを加えて溶解した。この溶液は濾紙を用いて清澄濾過され、濾紙はエタノール570mLでリンスし、1-{1-[2-(7-メトキシ-2, 2-ジメチル-4-オキソクロマン-8-イル)エチル]ピペリジン-4-イル}-N-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミドのエタノール/2-プロパノール溶液を調製した。

10L四頸丸底フラスコに、窒素気流下、フマル酸127.0g(1.05モル当量、含有率98%)、エタノール1000mL、2-プロパノール1500mLを加え、外温75℃で加温し溶解した。このフマル酸溶液に、別途調製した、1-{1-[2-(7-メトキシ-2,

2-ジメチル-4-オキソクロマン-8-イル)エチル]ピペリジン-4-イル)-N-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミドのエタノール/2-プロパノール溶液を約1時間かけて滴下した。1-{1-[2-(7-メトキシ-2, 2-ジメチル-4-オキソクロマン-8-イル)エチル]ピペリジン-4-イル)-N-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミドのエタノール/2-プロパノール溶液が入っていた容器および滴下ロートはエタノール250mLで洗浄した。温浴の温度を下げ、55〜50℃で種結晶500mgを加え、徐冷しながら終夜攪拌した(21.6℃まで降下)。析出した結晶を濾取し、結晶をエタノール/2-プロパノール混液(500mL/500mL)でリンスした。40℃で恒量になるまで減圧乾燥し、微黄白色結晶として標記化合物519.8gを得た(収率84.0%)。

[0067] 実施例6

1-{1-[2-(7-メトキシ-2, 2-ジメチル-4-オキソクロマン-8-イル)エチル]ピペリジン-4-イル)-N-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミド 酒石酸塩の結晶の合成

1-{1-[2-(7-メトキシ-2, 2-ジメチル-4-オキソクロマン-8-イル)エチル]ピペリジン-4-イル)-N-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミド654mgと酒石酸201mgに2-プロパノール4mL、メタノール10mLを加えた後、約50℃に加熱して溶解させた。この溶液を減圧下濃縮し酒石酸塩を得た。酒石酸塩80mgに80%メタノール水溶液を40mL加え、2mg/mLの濃度に調製し、窒素気流下で溶媒を蒸発させ酒石酸塩の結晶70mgを得た。

[0068] 実施例7

1-{1-[2-(7-メトキシ-2, 2-ジメチル-4-オキソクロマン-8-イル)エチル]ピペリジン-4-イル)-N-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミド 1/2 L-(+)-酒石酸塩の結晶の合成

1-{1-[2-(7-メトキシ-2, 2-ジメチル-4-オキソクロマン-8-イル)エチル]ピペリジン-4-イル)-N-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミド フマル酸塩3.15gにメタノール30mL、酢酸エチル130mL、2N水酸化ナトリウム25mLおよび飽和食塩水60mLを加え分配した。有機層を飽和食塩水60mLで洗浄した後

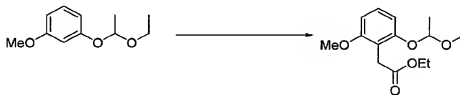
、無水硫酸マグネシウム6gにて乾燥した。無水硫酸マグネシウムを濾去後、濾液を減圧下濃縮し、フリー体を黄白色アモルファス2.61gとして得た。このフリー体2.61gにL-(+)-酒石酸555mgとメタノール35mLを加え、約50℃で加熱溶解させた。この反応溶液を減圧下濃縮して、酒石酸塩をアモルファスとして得た。この酒石酸塩にメタノール20mLおよび水20mLを加え加熱し、反応溶液から不純物と思われる浮遊物をろ過した。濾液を減圧下濃縮し残渣を得た。残渣にメタノール18mLおよび水20mLを加え、60℃で加熱溶解した後、反応溶液を徐冷攪拌した。水2mLを追加し、反応溶液の攪拌を続けた。結晶の析出を確認した後、反応溶液の攪拌を止め、静置した。析出した固体を濾取し、60℃にて3時間乾燥し、標記化合物2.17gを得た。

[0069] 製造例8の途中で得られる、(7-メトキシ-2,2-ジメチル-4-オキソクロマン-8-イル)アセトアルデヒドは以下の参考例1ないし7によっても製造することができる。

#### 参考例1

#### 「2-(1-エトキシエトキシ)-6-メトキシフェニル」酢酸エチルの合成

[化3]



窒素雰囲気下で20L反応装置に、1-(1-エトキシエトキシ)-3-メトキシベンゼン854.0g(含量717.4g, 3.656mol)を投入し、テトラヒドロフラン7174mLでリンズして攪拌した。反応装置のジャケットに4℃に設定した冷却液を循環し、反応液にn-ブチルリチウム1156g(4.414mol, 2.71M, n-ヘキサン溶液)を41分で滴下し、さらに同温度で反応液を約1.5時間攪拌した。冷却液温を-20℃に設定し、内温が-10℃以下になったことを確認後、反応液にヨウ化銅(I)417.8g(2.194mol)を3回に分けて加え、反応液を同温度で約14時間攪拌した。冷却液設定温を-90℃に変更し、反応液にプロモ酢酸エチル702.1g(4.204mol)を26分かけて滴下し、テトラヒドロフラン10mLで洗いこんだ。滴下終了後反応液を44分間攪拌し、冷却

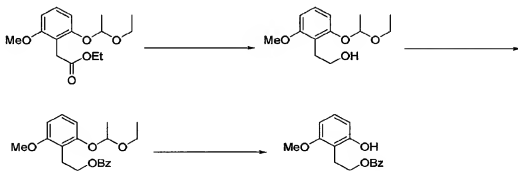
液温設定を $-35^{\circ}\text{C}$ に変更し、更に反応液を約1.8時間攪拌した。冷却液温設定を $-20^{\circ}\text{C}$ に変更し、内温が $-20^{\circ}\text{C}$ を超えてから1時間攪拌し、HPLCにて反応の進行を確認した。同温度で反応液に28%アンモニア水1435mLを約30分間で加え、冷却液温を $25^{\circ}\text{C}$ に変更した。反応液にトルエン7174mLを加え抽出し、有機層を28%アンモニア水1440mL、水道水(3回:1435mL $\times$ 3)で順次洗浄した。得られた有機層に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン127mL(0.731mol)を加えた後、減圧濃縮し、標記化合物を含有する淡オレンジ色油状物を得た。

収量1122.3g、含量990.7g、収率96.0%、HPLC純度70.6%

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.19(t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.24(d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.47(d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 3H), 3.46–3.56(m, 1H), 3.66–3.82(m, 3H), 3.80(s, 3H), 4.14(q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 5.39(q,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 6.57(d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.70(d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.17(dd,  $J=8.8, 8.4\text{Hz}$ , 1H).

[0070] 以下の参考例2から4において、下記反応スキームで示される合成法を示す。

[化4]



参考例2

## 2-[2-(1-エトキシエトキシ)-6-メトキシフェニル]エタノールの合成

窒素雰囲気下の15L四頸丸底フラスコに、[2-(1-エトキシエトキシ)-6-メトキシフェニル]酢酸エチル248.8g(含量213.0g, 0.754mol)および同化合物561.6g(含量495.7g, 1.756mol)、トルエン8504mL、1,2-ジメトキシエタン2126mLを順次加え、攪拌を開始し、反応容器を氷冷した。この溶液に、水素化ビス(2-

メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウム1403. 7g(65%トルエン溶液、1. 8モル当量)を50分かけて滴下した。滴下終了後直ちに、氷水浴を水浴に変更し反応液を2. 5時間攪拌した。水浴を氷水浴に変更し、反応液に8% (w/w) 水酸化ナトリウム水溶液[93. 0%水酸化ナトリウム430gに水4570mLを加えて調製した。]約1. 5Lを47分かけて滴下した。反応液を20L分液ロートに移し、調製した水酸化ナトリウム水溶液の残りを全量加え、水層を廃棄した。有機層を水道水(1417mL×2回、709mL×1回)で3回洗浄した後、減圧濃縮し(40℃)、濃縮残渣に含まれる標記化合物を定量した。

濃縮残渣重量1042. 0g、含量563. 3g

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1. 20 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1. 50 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 3H), 3. 00 (t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H), 3. 48–3. 58 (m, 1H), 3. 68–3. 90 (m, 3H), 3. 82 (s, 3H), 5. 42 (q,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 6. 58 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 6. 70 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7. 13 (dd,  $J=8.4, 8.0\text{Hz}$ , 1H).

[0071] 参考例3

安息香酸 2-[2-(1-エトキシエトキシ)-6-メトキシフェニル]エチルの合成

参考例2で得られた有機層残渣1042. 0gを窒素雰囲気下の15L四頸丸底フラスコに移し、トルエン8102mL、DME2025mL、トリエチルアミン304. 8g、N, N, N, N-テトラメチルエチレンジアミン29. 2gを順次加えた。氷冷下に攪拌しながら、この溶液に塩化ベンゾイル388. 1g(2. 761mol)を40分かけて滴下した。同温度で反応液を10分間攪拌した後に、氷浴を水浴に切り替え、さらに2. 8時間攪拌した。反応液を20L分液ロートに移し、水道水3544mLおよび709mLで2回洗浄した。得られた有機層10. 84L中の標記化合物を定量した。

含量745. 0g

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1. 18 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1. 48 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 3H), 3. 17 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 3. 45–3. 56 (m, 1H), 3. 66–3. 80 (m, 1H), 3. 76 (s, 3H), 4. 45 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 5. 41 (q,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 6. 55 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 6. 71 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7. 13 (dd,  $J=8.4, 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7. 36–7. 44 (m, 2H), 7. 50–7. 56 (m, 1H), 7. 98–8.

O6 (m, 2H)

[0072] 参考例4

安息香酸 2-(2-ヒドロキシ-6-メトキシフェニル)エチルの合成

参考例3で得られた有機層を15L四頸丸底フラスコに移し、テトラヒドロフラン2126 mLを加え、氷水浴で冷却し攪拌した。5N塩酸1417mLを23分間で滴下し、同温度で約1時間攪拌した後、浴槽の冷水を抜き、2.5時間攪拌を続けた。反応液を20 L分液ロートへ移し、水層を廃棄した。有機層を8%炭酸水素ナトリウム水溶液[炭酸水素ナトリウム170gに水1956mLを加えて調製した。]および水道水(709mL×2)で2回洗浄した。得られた有機層を浴温40℃で減圧濃縮し、スラリー1463.0gを得た。

得られたスラリーを10L四頸丸底フラスコへテトラヒドロフラン709mLで洗い込んだ。攪拌しながら、トルエン-ヘプタン混合液(1:8)5670mLを約2.5時間かけて滴下し、さらに室温で約14時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、トルエン-ヘプタン混合液(1:8)708mLで結晶を洗浄した。減圧下浴温40℃で約4.5時間乾燥し、標記化合物を白色結晶として得た。

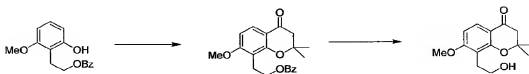
収量535.9g、収率78.4%

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.15(t, J=7.2Hz, 2H), 3.79(s, 3H), 4.45(t, J=7.2Hz, 2H), 5.86(s, 1H), 6.48(d, J=8.4Hz, 1H), 6.53(d, J=8.4Hz, 1H), 7.09(dd, J=8.4, 8.4Hz, 1H), 7.44(dd, J=7.6, 7.6Hz, 2H), 7.56(dd, J=7.6, 7.6Hz, 1H), 8.04(d, J=7.6Hz, 1H)

[0073] 参考例5

安息香酸 2-(7-メトキシ-2,2-ジメチル-4-オキソクロマン-8-イル)エチルの合成

[化5]





10L四頸丸底フラスコに、3-メチルクロトン酸202. 2g (2. 020mol) およびメタン  
スルホン酸2Lを加え、窒素気流下、50℃水浴上で攪拌した。この溶液に参考例4で  
得られた安息香酸 2-(2-ヒドロキシ-6-メトキシフェニル)エチル500. 0g (1. 8  
36mol)を投入した。反応混合物を同温度で1. 8時間攪拌し、氷冷した。トルエン2.  
5Lを反応液に注入し、次いで、水道水5Lを約1時間かけて滴下した。内容物を20L  
分液装置に移し、分液し水層を廃棄した。有機層を水道水(5L×3)にて3回洗浄  
し、減圧濃縮(40℃浴)し、茶色油状物として標記化合物846. 1gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1. 39(s, 6H), 2. 62(s, 2H), 3. 13(t,  $J=6. 8\text{Hz}$ , 2H), 3. 82(s, 3H), 4. 45(t,  $J=6. 8\text{Hz}$ , 2H), 6. 57(d,  $J=8. 8\text{Hz}$ , 1H), 7. 38-7. 45(m, 2H), 7. 51-7. 57(m, 1H), 7. 82(d,  $J=8. 8\text{Hz}$ , 1H), 7. 98-8. 04(m, 2H)。

[0074] 参考例6

8-(2-ヒドロキシエチル)-7-メトキシ-2, 2-ジメチルクロマン-4-オンの合成

上記参考例5で得られた油状物844. 9gをテトラヒドロフラン2. 5Lを用いて20L四  
頸丸底フラスコへ移した。このテトラヒドロフラン溶液にメタノール2. 5Lを加え水冷し  
(水温22℃)、攪拌下8% (w/w) 水酸化ナトリウム水溶液[水酸化ナトリウム(93. 0%  
)158gに水1678mLを加えて調製した。]を18分かけて滴下した。滴下終了後、水  
浴をはずし、反応液を室温で約3. 5時間攪拌した。反応液に水道水10Lを約1時間  
かけて滴下した。反応容器を氷冷し、内温10℃以下で反応液を約1時間攪拌した。  
析出した結晶を濾取し、水道水2Lおよびメタノール-水道水混合物(1:4)2Lにて  
順次洗浄した。得られた結晶は恒量になるまで40℃で減圧乾燥し、標記化合物の粗  
体374. 7gを淡黄白色固体として得た。

収量374. 7g、含量305. 8g、収率66. 6%、HPLC純度84. 5%

15L四頸丸底フラスコに、標記化合物の粗体374. 7g(含量305. 8g)および酢酸  
エチル2Lを投入し、80℃に加熱した水浴で加熱攪拌を開始した。この懸濁液にさら  
に酢酸エチル4. 1Lを追加し、浴温設定を75℃に変更した。結晶の溶解を確認した  
後、水浴の温度を徐々に下げ、内温45. 3℃で種結晶を投入した。種結晶投入から  
6分後に結晶の析出を確認した。さらに水浴の温度を下げ、内温30℃以下で、懸濁

液にヘプタン6.116Lを約1時間で加え、同温度で反応液を約13時間攪拌した。懸濁液を氷冷し、約4時間攪拌後、結晶をブフナーロートで濾取し、酢酸エチル-ヘプタン(1:2)混合液918mLで結晶を洗浄した。得られた結晶を40℃水浴上で約3時間減圧乾燥、室温で約14時間減圧乾燥を行い、標記化合物を灰白色固体として得た。

収量294.5g、含量275.4g、収率90.1%、HPLC純度98.7%

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.45 (s, 6H), 2.68 (s, 2H), 2.96 (t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H), 3.73-3.80 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 6.59 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.81 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H)。

[0075] 参考例7

(7-メトキシ-2,2-ジメチル-4-オキソクロマン-8-イル)アセトアルデヒドの合成

[化6]



15L四頸丸底フラスコに8-(2-ヒドロキシエチル)-7-メトキシ-2,2-ジメチルクロマン-4-オン248.3g(含量232.7g、0.930mol)および同化合物294.0g(含量274.9g、1.098mol)、酢酸エチル7614mLを投入し攪拌した。この懸濁液を-4℃設定の冷浴にて冷却を開始し、臭化ナトリウム161.9g(1.574mol)、水道水508mL、2,2,6,6-テトラメチルピペリジノキシ3.17g(20.28mmol)を順次投入した。内温が0℃になってから、フラスコ内に次亜塩素酸ナトリウム溶液5.536molと7%(w/w)炭酸水素ナトリウム水溶液2538gの混合液を約2時間かけて滴下した。滴下終了後、冷却バスの温度を0℃に変更し反応液を45分間攪拌を続けた。反応液を20L分液ロートへ移し、水層を廃棄した。有機層を10%塩化ナトリウム水溶液2030g、水道水2030mLで順次洗浄した。得られた有機層を減圧濃縮(40℃)し、ス

ラリー743. 7gを得た。得られたスラリーに、DME500mLを加え、溶液とし、再び減圧濃縮(40℃)し、析出した結晶に再度DME500mLを加えて溶解した。この溶液を5L四頸丸底フラスコへ移し、40℃の水浴で加温した。さらに反応液にDME515mLを加え183rpmで攪拌し、水道水約500mLを投入し、4分後に氷水浴で冷却を始めた。反応液に種結晶を加え、反応液を約1時間攪拌後、さらに反応液に水道水約515mLを約30分で加えた。更に反応液を1. 3時間攪拌後、反応液にヘプタン1523mLを約1時間で投入し、同温度で約1時間以上攪拌した。析出した結晶を濾取し、DME/水道水/ヘプタンの混液[約600mL, DME/水道水/ヘプタン=1/1/1. 5の割合で混ぜたものを使用]にて洗浄し、減圧乾燥(浴温40℃)をほぼ恒量になるまで続け、標記化合物を黄白色固体として得た。

収量478. 0g、含量413. 9g、収率82. 2%、HPLC純度98. 5%

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 1. 43(s, 6H), 2. 69(s, 2H), 3. 71(s, 2H), 3. 89(s, 3H), 6. 63(d, J=8. 8Hz, 1H), 7. 89(d, J=8. 8Hz, 1H), 9. 64(s, 1H)。

#### [0076] 試験例

本発明の一般式(I)の化合物の有用性を示すため、以下の試験を行った。

##### 試験例1

##### ラットセロトニン1A受容体に対する親和性試験

###### (1)方法

被検物質のラット5-HT1A受容体に対する親和性は、5-HT1A受容体に選択的に結合するMPPFのラット海馬膜画分を用いた。

ラット海馬標本を氷冷した50mMトリス塩酸塩緩衝液(pH7. 4; 以下緩衝液A)中でホモジナイズした。懸濁液を50, 000×gで20分間遠心した。得られた沈査を緩衝液Aに懸濁し、50, 000×gで20分間遠心した。得られた沈査を緩衝液で懸濁し、ラット海馬膜画分とした。

インキュベーション用の混和物は、適当量の膜画分、所望の濃度の被検物質、[<sup>3</sup>H]MPPF、ジメチルスルホキシドおよび緩衝液Aを含有した。膜画分の添加により反応を開始し、25℃で60分間インキュベートした。インキュベーション後、混和物はCel

1 Harvesterを用いてガラスフィルターを通して吸引濾過した。フィルターを緩衝液Aで3回洗浄した後、液体シンチレーションカウンターを用いて受容体に結合した放射活性を測定した。非特異吸着は10  $\mu$  Mのセロトニン存在下で検出される結合とした。親和性のデータは、阻害曲線から求めたIC50値、用いたトレーサー濃度およびscatchard解析より求めたKd値を用いて算出したKi値として下記の表13に示す。

[0077] (2) 結果

表13の結果から分かるように、本発明にかかるフマル酸塩化合物は、優れた受容体結合作用を示した。

[表13]

表 1 3 : 受容体結合作用

被検物質 化合物	ラット 5-HT <sub>1A</sub> Ki(nM)
フマル酸塩D型結晶	0.045

[0078] 試験例2

ラットにおける脳上丘破壊排尿反射亢進作用に対する抑制作用

(1) 方法

本試験には、Sprague-Dawley系雌性ラット(200-350g)を使用した。麻酔下でラットの腹部を正中切開した後、膀胱頂部に小径の穴を開け、膀胱内圧測定用のカテーテルを留置した。一侧の大腸静脈に被験物質投与用のカテーテルを留置し、膀胱のカテーテルとともに皮下を通してラットの後頭部で固定した。1日経過後、シストメグラムによりラットの排尿反射を測定した。その後、ラットを麻酔下で脳定位固定装置に固定し、頭皮を正中切開した後、脳図譜の座標に従い、上丘上部の頭蓋にデンタルドリルで穴を開けた。その穴を通じてlegion generatorの微小電極(直径; 0.7mm, 長さ; 1.5mm)を上丘部まで刺入した後、電流を通電(65℃、4分間)する

ことで脳組織を損傷させた。手術終了の後、麻酔からラットが覚醒した時点で、再度、シストメトグラムを行い、排尿反射の亢進状態を確認した。被験物質を大腿静脈のカテーテルから投与し、被験物質の排尿反射に対する作用を評価した。また、各被験物質の効果の比較は最大反応 (Emax) を用いて行った。その結果を表14に示す。

[0079] (2) 結果

表14の結果から分かるように、本発明にかかるフマル酸塩化合物は、優れた薬理作用を示した。

[表14]

表 1 4 : 排尿反射に対する作用

被検物質 化合物	投与量 (mg/kg, i.v.)	排尿間隔 Emax (%)
フマル酸塩D型結晶	1	75

[0080] 製剤化例

以下に本発明の化合物の結晶の製剤化例を示すが、本発明の化合物の結晶の製剤化は、本製剤化例に限定されるものではない。

[0081] 製剤化例1

実施例1の化合物の結晶45重量部、重質酸化マグネシウム15重量部および乳糖75重量部を均一に混合して350  $\mu$ m以下の粉末状又は細粒状の散剤とする。この散剤をカプセル容器に入れてカプセル剤とする。

[0082] 製剤化例2

実施例5の化合物の結晶45重量部、澱粉15重量部、乳糖16重量部、結晶性セルロース21重量部、ポリビニルアルコール3重量部および蒸留水30重量部を均一に混合した後、破砕造粒して乾燥し、次いで篩別して1410から177  $\mu$ mの大きさの顆粒剤とする。

[0083] 製剤化例3

製剤化例2と同様の方法で顆粒剤を作った後、この顆粒剤96重量部に対してステ

アリン酸カルシウム4重量部を加えて圧縮成形し、直径10mmの錠剤を作製する。

[0084] 製剤化例4

製剤化例2の方法で得られた顆粒剤の90重量部に対して結晶性セルロース10重量部及びステアリン酸カルシウム3重量部を加えて圧縮成形し、直径8mmの錠剤とした後、これにシロップゼラチン、沈降性炭酸カルシウム混合懸濁液を加えて糖衣錠を作製する。

[0085] 製剤化例5

実施例2の化合物の結晶0.6重量部、非イオン系界面活性剤2.4重量部および生理的食塩水97重量部を加温混合してからアンプルに入れ、滅菌を行って注射剤を作製する。

[0086] 製剤化例6

実施例1の化合物の結晶、乳糖、トウモロコシデンプン及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを混合後、ヒドロキシプロピルセルロースを適量の精製水に溶解したものをを用いて湿式造粒する。この造粒物を乾燥後、整粒し、得られた顆粒に低置換ヒドロキシプロピルセルロースとステアリン酸マグネシウムを入れて混合後、打錠する。得られた錠剤にコーティング基剤(オパドライエロー)の水溶液によりフィルムコートを施す。一錠あたりの各使用原料の量を表15に示す。

[表15]

使用原料	1mg錠	10mg錠	60mg錠
本発明化合物1	1mg	10mg	60mg
乳糖	122mg	113mg	63mg
トウモロコシデンプン	20mg	20mg	20mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	20mg	20mg	20mg
ヒドロキシプロピルセルロース	6mg	6mg	6mg
精製水	適量	適量	適量
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	10mg	10mg	10mg
結晶セルロース	20mg	20mg	20mg
ステアリン酸マグネシウム	1mg	1mg	1mg
オパドライエロー (注)	8mg	8mg	8mg
計	208mg	208mg	208mg

(注)ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910、タルク、マクロゴール6000、酸化チタン及び黄色三二酸化鉄をそれぞれ56、28、10、4及び2%配合したプレミックス原料

### 産業上の利用可能性

- [0087] 本発明の1-[1-[2-(7-メトキシ-2, 2-ジメチル-4-オキソクロマン-8-イル)エチル]ピペリジン-4-イル]-N-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミドの結晶は、金属等の不純物を含まず、かつ単一の結晶態様として、容易に工業的規模で製造することが可能となった。

## 請求の範囲

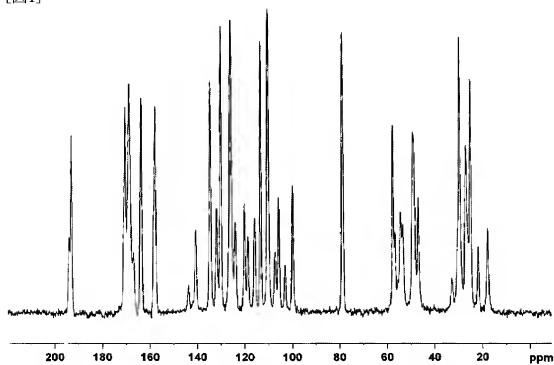
- [1] 1-{1-[2-(7-メトキシ-2, 2-ジメチル-4-オキシクロマン-8-イル)エチル]ピペリジン-4-イル}-N-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミド フマル酸塩の結晶。
- [2]  $^{13}\text{C}$ 固体NMRスペクトルにおいて、ケミカルシフト約124.0 ppmおよび約26.8 ppmにピークを有する、1-{1-[2-(7-メトキシ-2, 2-ジメチル-4-オキシクロマン-8-イル)エチル]ピペリジン-4-イル}-N-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミド フマル酸塩の結晶。
- [3]  $^{13}\text{C}$ 固体NMRスペクトルにおいて、ケミカルシフト約143.8 ppmおよび約32.8 ppmにピークを有する、1-{1-[2-(7-メトキシ-2, 2-ジメチル-4-オキシクロマン-8-イル)エチル]ピペリジン-4-イル}-N-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミド フマル酸塩の結晶。
- [4]  $^{13}\text{C}$ 固体NMRスペクトルにおいて、ケミカルシフト約190.5 ppmおよび約138.0 ppmにピークを有する、1-{1-[2-(7-メトキシ-2, 2-ジメチル-4-オキシクロマン-8-イル)エチル]ピペリジン-4-イル}-N-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミド フマル酸塩の結晶。
- [5] 粉末X線回折において、回折角度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )  $18.2^\circ$  および  $30.9^\circ$  に回折ピークを有する、1-{1-[2-(7-メトキシ-2, 2-ジメチル-4-オキシクロマン-8-イル)エチル]ピペリジン-4-イル}-N-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミド フマル酸塩の結晶。
- [6] 粉末X線回折において、回折角度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )  $27.6^\circ$  および  $32.7^\circ$  に回折ピークを有する、1-{1-[2-(7-メトキシ-2, 2-ジメチル-4-オキシクロマン-8-イル)エチル]ピペリジン-4-イル}-N-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミド フマル酸塩の結晶。
- [7] 粉末X線回折において、回折角度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )  $9.8^\circ$  および  $19.7^\circ$  に回折ピークを有する、1-{1-[2-(7-メトキシ-2, 2-ジメチル-4-オキシクロマン-8-イル)エチル]ピペリジン-4-イル}-N-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミド フマル酸塩の結晶。



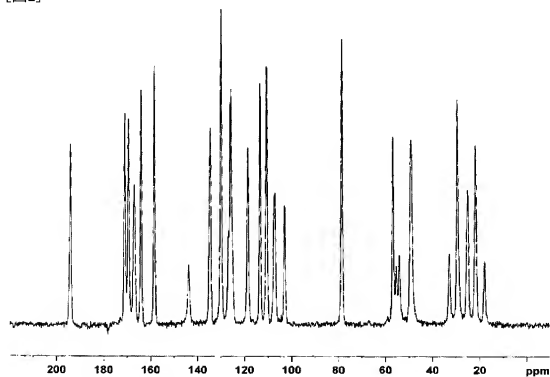
- [8] 粉末X線回折において、回折角度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )  $8.3^\circ$  および  $14.0^\circ$  に回折ピークを有する、1-{1-[2-(7-メトキシ-2, 2-ジメチル-4-オキシクロマン-8-イル)エチル]ピペリジン-4-イル}-N-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミド フマル酸塩の結晶。
- [9] 1-{1-[2-(7-メトキシ-2, 2-ジメチル-4-オキシクロマン-8-イル)エチル]ピペリジン-4-イル}-N-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミド フマル酸塩をアセトンおよび水の混合溶媒に加熱溶解した後、冷却することにより析出した結晶を濾別することを含む、請求項2または5記載の結晶の製造方法。
- [10] 1-{1-[2-(7-メトキシ-2, 2-ジメチル-4-オキシクロマン-8-イル)エチル]ピペリジン-4-イル}-N-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミド フマル酸塩をn-プロパノールおよび水の混合溶媒に加熱溶解した後、冷却することにより析出した結晶を濾別することを含む、請求項3または6記載の結晶の製造方法。
- [11] 1-{1-[2-(7-メトキシ-2, 2-ジメチル-4-オキシクロマン-8-イル)エチル]ピペリジン-4-イル}-N-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミド フマル酸塩をメタノールおよび水の混合溶媒に加熱溶解した後、冷却することにより析出した結晶を濾別することを含む、請求項7記載の結晶の製造方法。
- [12] 1-{1-[2-(7-メトキシ-2, 2-ジメチル-4-オキシクロマン-8-イル)エチル]ピペリジン-4-イル}-N-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミド フマル酸塩をアルコール系溶媒、アミド系溶媒もしくはエステル系溶媒またはそれらの混合溶媒に加熱溶解した後、冷却することにより析出した結晶を濾別することを含む、請求項4または8記載の結晶の製造方法。
- [13] 1-{1-[2-(7-メトキシ-2, 2-ジメチル-4-オキシクロマン-8-イル)エチル]ピペリジン-4-イル}-N-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミド 酒石酸塩の結晶。
- [14] 1-{1-[2-(7-メトキシ-2, 2-ジメチル-4-オキシクロマン-8-イル)エチル]ピペリジン-4-イル}-N-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミド 酒石酸塩をメタノールと水との混合溶媒に溶解した後、上記混合溶媒を留去することを含む、請求項13記載の結晶の製造方法。

- [15] 請求項1から8および13のいずれか1項記載の結晶を有効成分として含む医薬組成物。
- [16] 請求項1から8および13のいずれか1項記載の結晶を有効成分として含む、下部尿路疾患の予防もしくは治療剤。
- [17] 蓄尿症状の予防もしくは治療剤である、請求項16記載の剤。
- [18] 頻尿または尿失禁の予防もしくは治療剤である、請求項16記載の剤。
- [19] 請求項1から8および13のいずれか1項記載の結晶を有効成分として含む、アルツハイマー病または老年性痴呆に伴う認知障害、学習・記憶障害または不安障害の予防もしくは治療剤。
- [20] 請求項1から8および13のいずれか1項記載の結晶を有効成分として含む、統合失調症、感情障害、アルコールおよび／またはコカイン依存症、ニコチン摂取中毒もしくは喫煙中止に伴う症状もしくは視覚性注意障害の予防もしくは治療剤。
- [21] 請求項1から8および13のいずれか1項記載の結晶を有効成分として含む、睡眠障害、偏頭痛、体温調節障害、摂食障害、嘔吐、胃腸障害または性機能障害の予防もしくは治療剤。

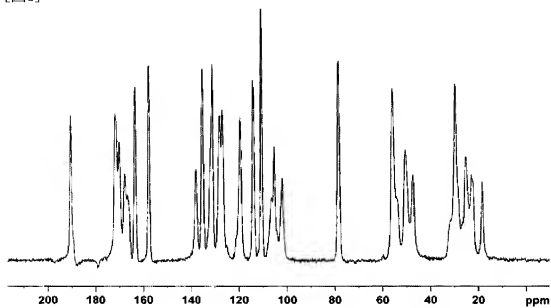
[図1]



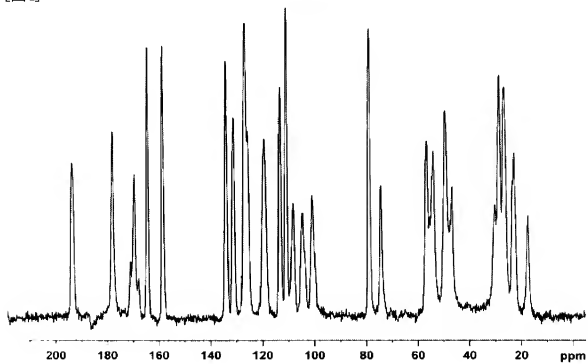
[図2]



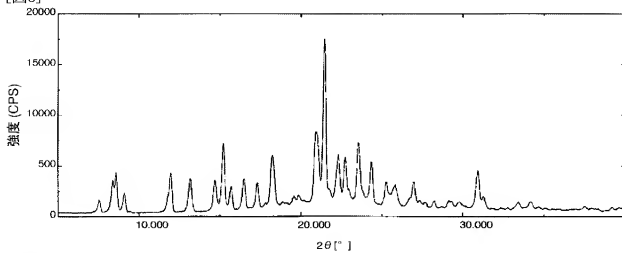
[図3]



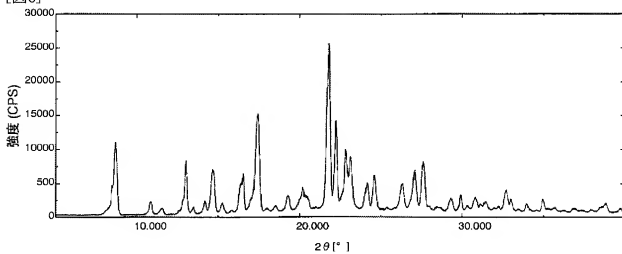
[図4]



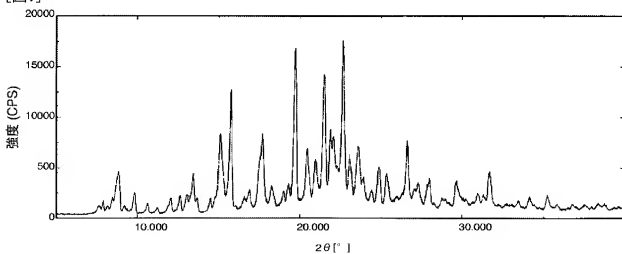
[图5]



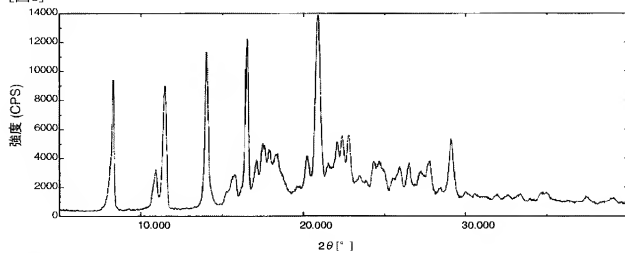
[图6]



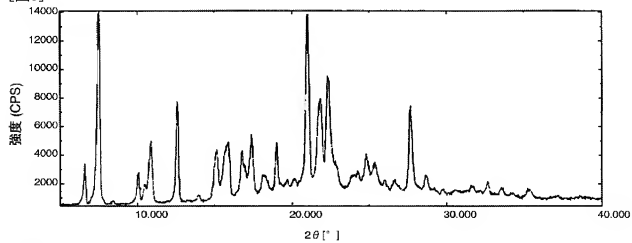
[图7]



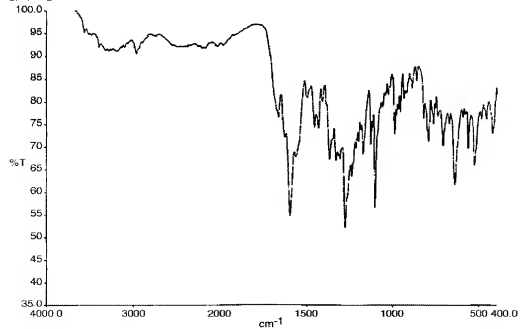
[図8]



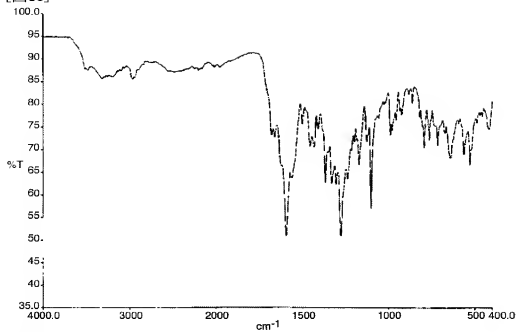
[図9]



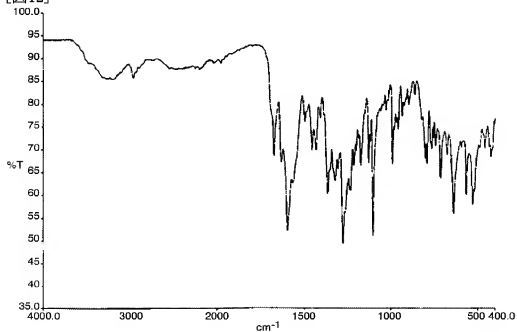
[図10]



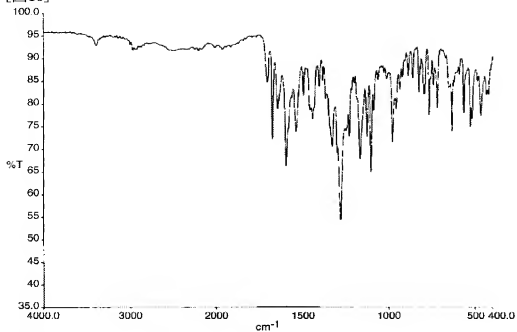
[Fig. 11]



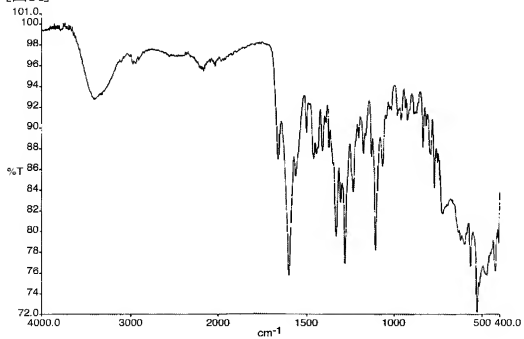
[Fig. 12]



[図13]

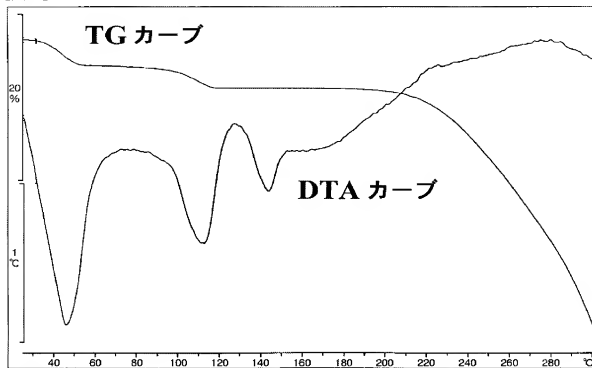


[図14]

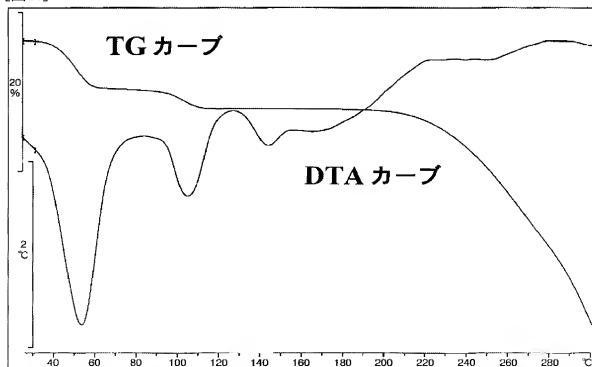




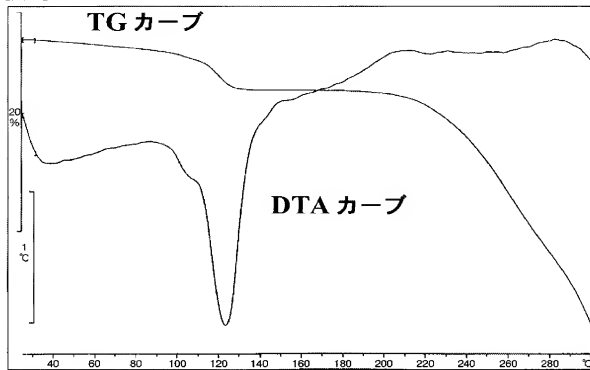
[図15]



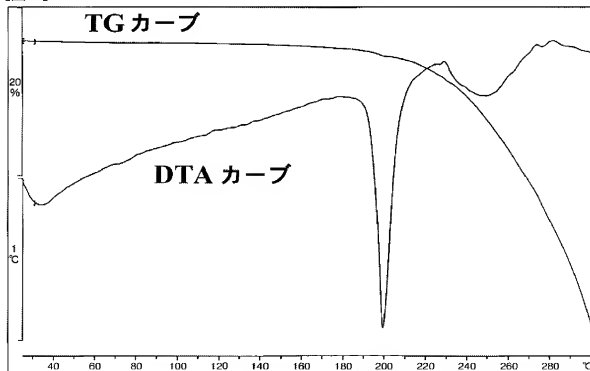
[図16]



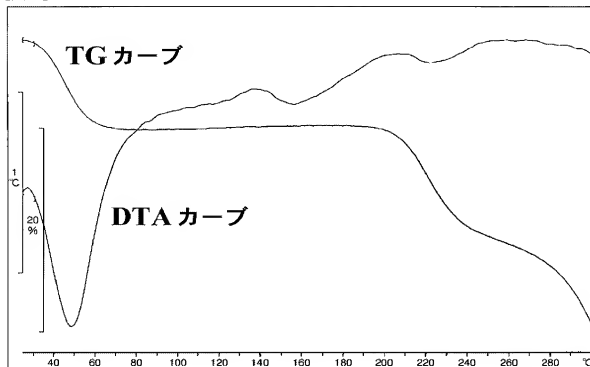
[図17]



[図18]



[図19]



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/309459

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D405/14(2006.01)i, A61K31/454(2006.01)i, A61P1/08(2006.01)i, A61P1/14(2006.01)i, A61P7/10(2006.01)i, A61P7/12(2006.01)i, A61P13/00(2006.01)i, A61P15/00(2006.01)i, A61P25/06(2006.01)i, A61P25/18(2006.01)i,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D405/00-14, A61K31/00-80

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2006
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2006	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2006

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

Caplus (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2003/059351 A1 (EISAI CO., LTD.), 24 July, 2003 (24.07.03), Full text & US 2005/033056 A1	1-21
A	WO 2004/009548 A1 (WYETH), 29 January, 2004 (29.01.04), Full text & US 2004/024023 A1 & AU 2003259158 A1 & BR 200312759 A & NO 200500014 A & CA 2491248 A & EP 1554244 A1	1-21

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents.

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
23 August, 2006 (23.08.06)

Date of mailing of the international search report  
12 September, 2006 (12.09.06)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/309459

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 98/43956 A1 (EISAI CO., LTD.), 08 October, 1998 (08.10.98), Full text & AU 9865209 A & ZA 9802707 A & NO 9904720 A & EP 976732 A1 & HU 200000434 A2 & CN 1253547 A & JP 10-541460 A & MX 9908986 A1 & KR 2000072481 A & US 2002/019531 A1 & NZ 337651 A & US 2002/086999 A1	1-21
A	JP 2002-114684 A (EISAI CO., LTD.), 16 April, 2002 (16.04.02), Full text (Family: none)	1-21
A	WO 99/06384 A1 (RECORDATI CHEM & PHARM CO., S.A.), 11 February, 1999 (11.02.99), Full text & AU 9891578 A & NO 200000521 A & EP 1000047 A1 & US 6071920 A & CN 1265654 A & NZ 502804 A & JP 2001-512112 A & MX 2000000943 A1 & KR 2001022509 A & HU 200004926 A2 & BR 9811482 A & US 2002/193383 A1	1-21
A	JP 2002-530405 A (LILLY & CO. ELI), 17 September, 2002 (17.09.02), Full text & WO 2000/31074 A2 & AU 200011703 A & EP 1131321 A2 & US 6329366 B1	1-21
A	JP 2003-533523 A (LILLY & CO. ELI), 11 November, 2003 (11.11.03), Full text & GB 2362381 A & WO 2001/87881 A1 & AU 200159051 A & EP 1286992 A1 & US 2003/225068 A1 & US 6844338 B2	1-21
A	WO 2004/045509 A2 (PHARMACIA CORP.), 03 June, 2004 (03.06.04), Claim 10(E-2101); table 4 & US 2004/147581 A1	1-21
A	WO 2004/082584 A2 (CURIDIUM LTD.), 30 September, 2004 (30.09.04), Claim 9(E-2101) (Family: none)	1-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/309459

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
(International Patent Classification (IPC))

A61P25/20(2006.01)i, A61P25/22(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i,  
A61P25/30(2006.01)i, A61P25/34(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i,  
A61P43/00(2006.01)

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national  
classification and IPC)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  
Int.Cl. 特別ページ参照

B. 調査を行った分野  
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))  
Int.Cl. C07D405/00-14, A61K31/00-80

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922	1996年
日本国公開実用新案公報	1971	2006年
日本国実用新案登録公報	1996	2006年
日本国登録実用新案公報	1994	2006年

国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CAplus (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 2003/059351 A1 (EISAI CO LTD) 2003.07.24, 全文参照 & US 2005/033056 A1	1-21
A	WO 2004/009548 A1 (WYETH) 2004.01.29, 全文参照 & US 2004/024023 A1 & AU 2003259158 A1 & BR 200312759 A & NO 200500014 A & CA 2491248 A & EP 1554244 A1	1-21

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

\* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般の技術水準を示すもの  
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献  
「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日  
23.08.2006

国際調査報告の発送日  
12.09.2006

国際調査機関の名称及びあて先  
日本国特許庁 (ISA/J P)  
郵便番号 100-8915  
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)  
高岡 裕美  
電話番号 03-3581-1101 内線 3452

4C 9737

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 98/43956 A1 (EISAI CO LTD) 1998.10.08, 全文参照 & AU 9865209 A & ZA 9802707 A & NO 9904720 A & EP 976732 A1 & HU 200000434 A2 & CN 1253547 A & JP 10-541460 A & MX 9908986 A1 & KR 2000072481 A & US 2002/019531 A1 & NZ 337651 A & US 2002/086999 A1	1-21
A	JP 2002-114684 A (EISAI CO LTD) 2002.04.16, 全文参照 ファミリーなし	1-21
A	WO 99/06384 A1 (RECORDATI CHEM & PHARM CO SA) 1999.02.11, 全文参照 & AU 9891578 A & NO 200000521 A & EP 1000047 A1 & US 6071920 A & CN 1265654 A & NZ 502804 A & JP 2001-512112 A & MX 2000000943 A1 & KR 2001022509 A & HU 200004926 A2 & BR 9811482 A & US 2002/193383 A1	1-21
A	JP 2002-530405 A (LILLY & CO ELI) 2002.09.17, 全文参照 & WO 2000/31074 A2 & AU 200011703 A & EP 1131321 A2 & US 6329366 B1	1-21
A	JP 2003-533523 A (LILLY & CO ELI) 2003.11.11, 全文参照 & GB 2362381 A & WO 2001/87881 A1 & AU 200159051 A & EP 1286992 A1 & US 2003/225068 A1 & US 6844338 B2	1-21
A	WO 2004/045509 A2 (PHARMACIA CORP) 2004.06.03, 請求項 1 O (E-2101), 及び Table 4 参照 & US 2004/147581 A1	1-21
A	WO 2004/082584 A2 (CURIDIUM LTD) 2004.09.30, 請求項 9 (E-2101) 参照 ファミリーなし	1-21



## 発明の属する分野の分類

C07D405/14 (2006. 01) i, A61K31/454 (2006. 01) i, A61P1/08 (2006. 01) i, A61P1/14 (2006. 01) i, A61P7/10 (2006. 01) i, A61P7/12 (2006. 01) i, A61P13/00 (2006. 01) i, A61P15/00 (2006. 01) i, A61P25/06 (2006. 01) i, A61P25/18 (2006. 01) i, A61P25/20 (2006. 01) i, A61P25/22 (2006. 01) i, A61P25/28 (2006. 01) i, A61P25/30 (2006. 01) i, A61P25/34 (2006. 01) i, A61P29/00 (2006. 01) i, A61P43/00 (2006. 01) n